

## Bibliographic Fields

## Document Identity

(19)【発行国】

日本国特許庁(JP)

(12)【公報種別】

公開特許公報(A)

(11)【公開番号】

特開平7-179407

(43)【公開日】

平成7年(1995)7月18日

(19) [Publication Office]

Japan Patent Office (JP)

(12) [Kind of Document]

Unexamined Patent Publication (A)

(11) [Publication Number of Unexamined Application]

Japan Unexamined Patent Publication Hei 7 - 179407

(43) [Publication Date of Unexamined Application]

1995 (1995) July 18 days

## Public Availability

(43)【公開日】

平成7年(1995)7月18日

(43) [Publication Date of Unexamined Application]

1995 (1995) July 18 days

## Technical

(54)【発明の名称】

新規縮合環系化合物またはその塩、およびその医薬用途

(54) [Title of Invention]

NOVEL FUSED RING SYSTEM COMPOUND OR ITS SALT, AND ITS MEDICAL MEDICINAL ROAD

(51)【国際特許分類第6版】

C07C229/42 7537-4H

A61K 31/135 ACB 9454-4C

31/155 9454-4C

31/165 9454-4C

31/215 9454-4C

31/445

31/47

31/495

C07C229/34

237/06 7106-4H

257/18 8318-4H

279/18 9451-4H

C07D211/34

211/44

215/48

241/04

// C07C217/84

(51) [International Patent Classification, 6th Edition]

C07C229/42 7537-4H

A61K 31/135 ACB 945 4- 4C

31/1559454 - 4 C

31/1659454 - 4 C

31/2159454 - 4 C

31/445

31/47

31/495

C07C229/34

237/067106 - 4 H

257/188318 - 4 H

279/189451 - 4 H

C07D211/34

211/44

215/48

241/04

//C07C217/84

## 【請求項の数】

5

## 【出願形態】

OL

## 【全頁数】

38

## Filing

## 【審査請求】

未請求

## (21)【出願番号】

特願平6-278180

## (22)【出願日】

平成6年(1994)11月11日

## Foreign Priority

## (31)【優先権主張番号】

特願平5-282938

## (32)【優先日】

平5(1993)11月12日

## (33)【優先権主張国】

日本(JP)

## Parties

## Applicants

## (71)【出願人】

## 【識別番号】

000137764

## 【氏名又は名称】

株式会社ミドリ十字

## 【住所又は居所】

大阪府大阪市中央区今橋1丁目3番3号

## Inventors

## (72)【発明者】

## 【氏名】

足森 厚之

## 【住所又は居所】

大阪府枚方市招提大谷2丁目25番1号 株式会社ミドリ十字中央研究所内

## [Number of Claims]

5

## [Form of Application]

OL

## [Number of Pages in Document]

38

## [Request for Examination]

Unrequested

## (21) [Application Number]

Japan Patent Application Hei 6 - 278180

## (22) [Application Date]

1994 (1994) November 11 day

## (31) [Priority Application Number]

Japan Patent Application Hei 5 - 282938

## (32) [Priority Date]

1993 (1993) November 12 days

## (33) [Priority Country]

Japan (JP )

## (71) [Applicant]

## [Identification Number]

000137764

## [Name]

THE GREEN CROSS CORPORATION

## [Address]

Osaka Prefecture Osaka City Chuo-ku Imabashi 1-3-3

## (72) [Inventor]

## [Name]

Foot forest thick Itaru

## [Address]

Inside of Osaka Prefecture Hirakata City Shodai Otani  
2-Chome 2 5-1 The Green Cross Corporation Central

会社ミドリ十字中央研究 所内

(72)【発明者】

【氏名】

吉田 知弘

【住所又は居所】

大阪府枚方市招提大谷2丁目25番1号 株式会社ミドリ十字中央研究 所内

Research Laboratory

(72) [Inventor]

[Name]

Yoshida Tomohiro

[Address]

Inside of Osaka Prefecture Hirakata City Shodai Otani  
2-Chome 2 5-1 The Green Cross Corporation Central  
Research Laboratory

(72)【発明者】

【氏名】

小野 晋市郎

【住所又は居所】

大阪府枚方市招提大谷2丁目25番1号 株式会社ミドリ十字中央研究 所内

(72) [Inventor]

[Name]

Ono Shin Ichirou

[Address]

Inside of Osaka Prefecture Hirakata City Shodai Otani  
2-Chome 2 5-1 The Green Cross Corporation Central  
Research Laboratory

(72)【発明者】

【氏名】

江田 昌弘

【住所又は居所】

大阪府枚方市招提大谷2丁目25番1号 株式会社ミドリ十字中央研究 所内

(72) [Inventor]

[Name]

Koda Masahiro

[Address]

Inside of Osaka Prefecture Hirakata City Shodai Otani  
2-Chome 2 5-1 The Green Cross Corporation Central  
Research Laboratory

(72)【発明者】

【氏名】

小阪 圭吾

【住所又は居所】

大阪府枚方市招提大谷2丁目25番1号 株式会社ミドリ十字中央研究 所内

(72) [Inventor]

[Name]

Kosaka Keigo

[Address]

Inside of Osaka Prefecture Hirakata City Shodai Otani  
2-Chome 2 5-1 The Green Cross Corporation Central  
Research Laboratory

(72)【発明者】

【氏名】

森 文男

【住所又は居所】

大阪府枚方市招提大谷2丁目25番1号 株式会社ミドリ十字中央研究 所内

(72) [Inventor]

[Name]

Forest Fumio

[Address]

Inside of Osaka Prefecture Hirakata City Shodai Otani  
2-Chome 2 5-1 The Green Cross Corporation Central  
Research Laboratory

(72)【発明者】

【氏名】

(72) [Inventor]

[Name]

井上 佳久

Inoue Yoshihisa

【住所又は居所】

[Address]

大阪府枚方市招提大谷2丁目25番1号 株式会社ミドリ十字中央研究所内

Inside of Osaka Prefecture Hirakata City Shodai Otani  
2-Chome 2 5-1 The Green Cross Corporation Central  
Research Laboratory

(72)【発明者】

(72) [Inventor]

【氏名】

[Name]

今田 光昭

Imada Mitsuaki

【住所又は居所】

[Address]

大阪府枚方市招提大谷2丁目25番1号 株式会社ミドリ十字中央研究所内

Inside of Osaka Prefecture Hirakata City Shodai Otani  
2-Chome 2 5-1 The Green Cross Corporation Central  
Research Laboratory

(72)【発明者】

(72) [Inventor]

【氏名】

[Name]

池川 るり子

Ikegawa Ruriko

【住所又は居所】

[Address]

大阪府枚方市招提大谷2丁目25番1号 株式会社ミドリ十字中央研究所内

Inside of Osaka Prefecture Hirakata City Shodai Otani  
2-Chome 2 5-1 The Green Cross Corporation Central  
Research Laboratory

(72)【発明者】

(72) [Inventor]

【氏名】

[Name]

王 鋒

Wang 鋒

【住所又は居所】

[Address]

大阪府枚方市招提大谷2丁目25番1号 株式会社ミドリ十字中央研究所内

Inside of Osaka Prefecture Hirakata City Shodai Otani  
2-Chome 2 5-1 The Green Cross Corporation Central  
Research Laboratory

(72)【発明者】

(72) [Inventor]

【氏名】

[Name]

中村 憲史

Nakamura Norifumi

【住所又は居所】

[Address]

大阪府枚方市招提大谷2丁目25番1号 株式会社ミドリ十字中央研究所内

Inside of Osaka Prefecture Hirakata City Shodai Otani  
2-Chome 2 5-1 The Green Cross Corporation Central  
Research Laboratory

## Agents

(74)【代理人】

(74) [Attorney(s) Representing All Applicants]

【弁理士】

[Patent Attorney]

【氏名又は名称】

[Name]

高島 一

Takashima Hajime



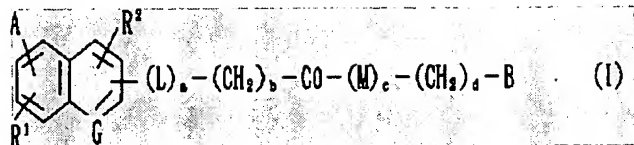
## Abstract

(57)【要約】

【構成】

一般式(I):

【化 1】



(式中、各記号は明細書中に記載のとおりである)で表される新規縮合環系化合物またはその薬理学的に許容されうる塩、その医薬組成物、およびその医薬用途。

【効果】

本発明の化合物(I)およびその薬理学的に許容されうる塩は、ヒトを含む哺乳動物に対し優れた GPIIb/IIIa 拮抗作用を有し、経口投与が可能で、血中寿命が長く、かつ毒性が低く、副作用も少ない。

したがって、血栓性疾患等の予防・治療に非常に有用である。

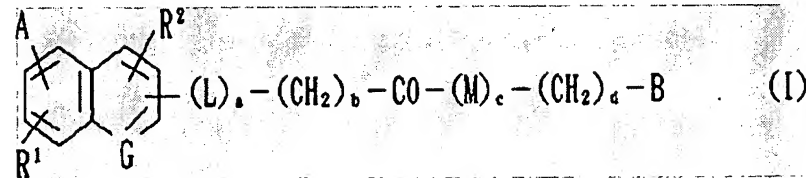
## Claims

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式(I):

【化 1】



【式中、A は式(1):】

【化 2】



(式中、E は水素、またはアミジノ、グアニジノあるいはアミノに対する保護基を示す)で表される

(57) [Abstract]

[Constitution]

General Formula (I):

[Chemical Formula 1]

novel fused ring system compound which is displayed with (In Formula, each signal is as stated in Specification.) or medicine composition, and its medical medicinal road of salt, which can be allowed in pharmacological.

[Effect(s)]

compound of this invention (I) and salt which can be allowed in its pharmacological has GPIIb/IIIa antagonist action which is superior vis-a-vis mammal which includes human, oral dosage is possible, blood lifetime is long, at the same time toxicity is low, also side effect is little.

Therefore, it is very useful in thrombic disease or other prevention and treatment.

[Claim(s)]

[Claim 1]

General Formula (I):

[Chemical Formula 1]

{In Formula, as for A Formula (1): }

[Chemical Formula 2]

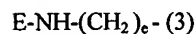
group, Formula which is displayed with (In Formula, E shows protecting group for hydrogen, or amidino,

基、式(2):

【化 3】

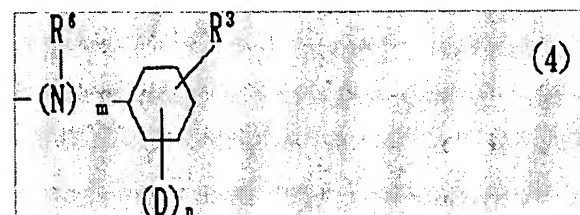


(式中、E は前記と同義)で表される基、または式(3):



(式中、E は前記と同義、e は 0、1、2 または 3 を示す)で表される基を示し、B は式(4):

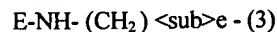
【化 4】



guanidino or amino. ) (2):

[Chemical Formula 3]

group, or Formula which is displayed with (In Formula, as for E description above and synonymy) (3):



To show group which is displayed with (In Formula, as for E description above and synonymy, as for e 0, 1 and 2 or 3 are shown. ), as for B the Formula (4):

[Chemical Formula 4]

(式中、Dは式(i):						
In Formula, as for D Formula (i):						
-(Q	)g -(CH2	)h		COOR5		)
Q-	CH2 ) g-	) h		COOR5		)

素、低級アルキルまたはアルアルキルを示す)を、R<sup>5</sup> は水素、低級アルキル、シクロアルキルまたはアルアルキルを、g は 0 または 1 を、h は 0、1、2 または 3 を示す)で表される基を、R<sup>3</sup> は水素、低級アルキル、ハロゲン、アシルまたはアルコキシを、m は 0 または 1 を、n は 1 または 2 を示し、R<sup>6</sup> は前記と同義)で表される基、式(5):

Element, lower alkyl or aralkyl are shown. ) As for R<sup>5</sup> hydrogen, lower alkyl, cycloalkyl or aralkyl, as for g 0 or 1, as for h 0, 1 and 2 or 3 are shown. group, Formula which) with group which is displayed, as for R<sup>3</sup> hydrogen, lower alkyl, halogen, acyl or alkoxy, as for m 0 or 1, as for n shows 1 or 2, as for R<sup>6</sup> description above and synonymy) withis displayed (5):

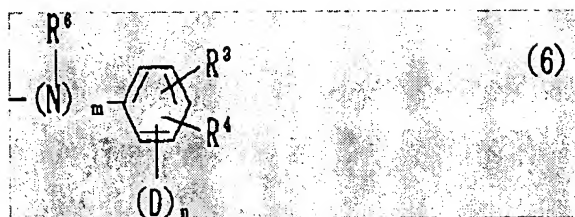


【化 5】

[Chemical Formula 5]

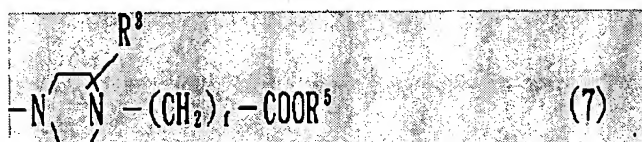
(式中、D、R<sup>3</sup> および n は前記と同義)で表される基、式(6):

【化 6】



(式中、R<sup>4</sup> は水素、低級アルキル、ハロゲン、アシルまたはアルコキシを示し、D、R<sup>3</sup>、R<sup>6</sup>、m、n は前記と同義)で表される基、または式(7):

【化 7】



(式中、f は 1、2 または 3 を示し、R<sup>3</sup> および R<sup>5</sup> は前記と同義)で表される基を示し、G は炭素 (=CH-) または窒素 (=N-) を示し、L および M は同一または異なっているいてもよく、それぞれ-O- または -NR<sup>6</sup> -(式中、R<sup>6</sup> は前記と同義)を示し、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は同一または異なっているいてもよく、それぞれ水素、低級アルキル、ハロゲン、アシルまたはアルコキシを示し、a および c は同一または異なっているいてもよく、それぞれ 0 または 1 を示し、b および d は同一または異なっているいてもよく、それぞれ 0、1、2 または 3 を示す]で表される縮合環系化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 2】

一般式(I)において、少なくとも A および B のいずれか一方が下記の条件を満足する請求項 1 記載の縮合環系化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

1A が式(1)または式(2)である。

2B が式(4)または式(6)である。

【請求項 3】

一般式(I)において、a が 1 であつ b、c および d が 0、または c が 1 であつ a、b および d が 0 であり、A が式(1)であり、B が式(4)または式(6)であり、式(4)および式(6)における D に関して

group、Formula which is displayed with (In Formula, as for D、R<sup>3</sup> and n description above and synonymy) (6):

[Chemical Formula 6]

group、or Formula which is displayed with (In Formula, R<sup>4</sup> to show hydrogen、lower alkyl、halogen、acyl or alkoxy、as for the D、R<sup>3</sup>、R<sup>6</sup>、m、n description above and synonymy) (7):

[Chemical Formula 7]

group which is displayed with (In Formula, f to show 1, 2 or 3, as for R<sup>3</sup> and the R<sup>5</sup> description above and synonymy) is shown, G carbon (=CH-) or shows nitrogen (=N-), L and M may be identical or different, respectively-O- or X NR<sup>6</sup> - (In Formula, as for R<sup>6</sup> description above and synonymy) is shown, R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> may be the identical or different, respective hydrogen、lower alkyl、halogen、acyl or alkoxy is shown, a and the c may be identical or different, Respectively, 0 or 1 are shown, b and d may be the identical or different, respectively 0, 1 and 2 or 3 show) with fused ring system compound、which is displayed or salt。which can be allowed in pharmacological

【Claim 2】

In General Formula (I), fused ring system compound、which is stated in Claim 1 to which atleast any one of A and B satisfies below-mentioned condition or salt。which can be allowed in pharmacological

1 A Formula (1) or is Formula (2).

2 B Formula (4) or are Formula (6).

【Claim 3】

In General Formula (I), a at 1 and b、c and d 0, or c and the a, b and d 0 at 1, A being Formula (1), B Formula (4) or with Formula (6), Formula (4) and in regard to D in Formula (6) with g+h=2 and m 0 fused ring system compound、which is

g+h=2 でありかつ m が 0 である請求項 2 記載の縮合環系化合物、またはその薬理学的に許容されうる塩。

#### 【請求項 4】

請求項 1、2 または 3 記載の縮合環系化合物またはその薬理学的に許容されうる塩を含む医薬組成物。

#### 【請求項 5】

糖蛋白 GPIIb/IIIa 拮抗剤である請求項 4 記載の医薬組成物。

### Specification

#### 【発明の詳細な説明】

##### 【0001】

##### 【産業上の利用分野】

本発明は、新規な縮合環系化合物またはその薬理学的に許容されうる塩、その医薬組成物、およびその医薬用途に関するものである。

より詳しくは、血栓性疾患の予防・治療等、手術時や体外循環時における血栓形成の予防・治療等に有用である新規な縮合環系化合物またはその薬理学的に許容されうる塩、その医薬組成物、およびその医薬用途に関するものである。

##### 【0002】

##### 【従来の技術・発明が解決しようとする課題】

血小板膜糖蛋白 GPIIb/IIIa は、細胞間および細胞基質間の接着に関与するレセプター群の一種であるインテグリンファミリーに属し、血小板表面において  $Ca^{++}$  存在下にヘテロダイマーを形成しており、 $\alpha_{IIb} \beta_3$  とも呼ばれる。

血小板が血管損傷部位に粘着することによって、さらにはアデノシン 5' -二リン酸(ADP)やトロンビン等によって刺激を受けたとき、この GPIIb/IIIa は立体構造上変化をきたし、フィブリノーゲンやフォンビルブランド因子等の RGD(アルギニン-グリシン-アスパラギン酸)配列を含むリガンドと結合するようになり(非刺激状態では GPIIb/IIIa はこれらリガンドとは結合しない)、これらを介して刺激伝達の最終段階である血小板凝集が惹起される。

それゆえ、この GPIIb/IIIa へのこれらリガンドの結合を抑制する薬剤(GPIIb/IIIa 拮抗剤)は優れた抗血小板剤になりうる。

stated in Claim 2 which is or the salt. which can be allowed in pharmacological

#### [Claim 4]

fused ring system compound which is stated in Claim 1, 2 or 3 or medicine composition. which includes salt which can be allowed in pharmacological

#### [Claim 5]

Medicine composition. which is stated in Claim 4 which is a sugar protein GPIIb/IIIa antagonist

#### [Description of the Invention]

##### [0001]

##### [Field of Industrial Application]

this invention novel fused ring system compound or is medicine composition. of salt, which can be allowed in pharmacological and something regarding its medical medicinal road. TRANSLATION STALLED

Furthermore as for details, such as prevention and treatment of thrombic disease regarding its medical medicinal road, novel fused ring system compound which is useful in prevention and treatment etc of the thrombogenesis at time of surgery and time etc of perfusion or it is medicine composition. of salt, which can be allowed in pharmacological and something.

##### [0002]

##### [Prior Art And Problems To Be Solved By The Invention]

blood platelet film sugar protein GPIIb/IIIa belongs to integrin family which is a one kind of receptor group which participates in glueing between cell and between cell substrate, under  $Ca^{++}$  existing we form heterodimer in blood platelet surface, the;  $\alpha_{IIb} \beta_3$  also the;  $\beta_3$  is called.

blood platelet sticking does in blood vessel injured site, furthermore when adenosine 5' -diphosphate (ADP) and receiving stimulus with such as thrombin, this GPIIb/IIIa causes the change on three-dimensional structure with, reaches point where it connects with ligand which includes fibrinogen and phone building brand factor or other RGD (arginine-glycine-aspartic acid) arrangement and (With nonstimulus state it does not connect GPIIb/IIIa with these ligand. ), through these, platelet aggregation which is a final step of stimulus transmission is caused.

Consequently, remains to this GPIIb/IIIa and others chemical (GPIIb/IIIa antagonist) which controls connection of ligand can become antiplatelet agent which is superior.

【0003】

この観点からすでに、[[4-[(p-アミジノ-N-メチルベンザミド)アセチル]-o-フェニレン]ジオキシ]ニ酢酸(Ro43-8857)(Leo Alig et. al., Journal of Medicinal Chemistry, 1992, Vol. 35(No. 23), 4393-4407 を参照)、2-(6-アミジノ-2-ナフチルオキシ)アセチル-Gly-Asp-NH<sub>2</sub> 塩酸塩、2-[6-(N-ベンジルオキシカルボニルアミジノ)-2-ナフチルオキシ]アセチル-Gly-Asp(Bzy)-NH<sub>2</sub> (特開平4-305559 を参照)、4-アミジノ-4'-[(4-カルボキシシクロヘキシル)アミノカルボニル]ビフェニル塩酸塩(特開平4-334351 を参照)等が知られている。

【0004】

また、抗トロンビン剤である 6-アミジノ-2-ナフチル-p-グアニジノベンゾエートジメタンスルホネート(メシル酸ナファモスタット)は弱いながらも GPIIb/IIIa 拮抗作用を示すことが知られている[程原佳子ら、血液と脈管、第 20 巻、第 3 号、213~219(1989)を参照]。

【0005】

しかし、これらはいずれも効力、効力持続性、副作用、経口投与の困難性等の点から、必ずしも満足のいくものとは言えない状況である。

【0006】

したがって、本発明の目的は、より優れた GPIIb/IIIa 拮抗作用を有する新規な化合物、その医薬組成物、および GPIIb/IIIa 拮抗剤を提供することにある。

【0007】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記目的を達成するために種々研究を重ねてきたところ、特定の構造をもつ縮合環系化合物が優れた GPIIb/IIIa 拮抗作用を有し、かつ毒性も低いことを見出して、本発明を完成するに至った。

【0008】

即ち、本発明は、一般式(I):

【0009】

【化 8】

【0003】

Already, {{4 - {(p- amidino-N- methyl benzamide ) acetyl } -o-phenylene } dioxy } diacetic acid (Ro4 3- 8857 ) (Leo Alig et. al., Journal of Medicinal Chemistry (0022 - 2623, JMC MAR ), 1992, Vol. 35 (No. 23 ), you refer to 4393 - 4407), 2 - (6 -amidino -2- naphthyloxy ) acetyl-Gly-Asp-NH<sub>2</sub> acetate、 2- {6 - (N- benzyloxycarbonyl amidino ) - 2 -naphthyloxy } acetyl-Gly-Asp (Bzy ) -NH<sub>2</sub> (You refer to Japan Unexamined Patent Publication Hei 4- 305559 ), 4-amidino-4'- {(4 -carboxy cyclohexyl ) amino carbonyl } biphenyl acetate (You refer to Japan Unexamined Patent Publication Hei 4- 334 351 ) etc has been known from this viewpoint.

【0004】

In addition, 6 -amidino -2- naphthyl-p- guanidino benzoate di methane sulfonate where it is an anti- thrombin agent (nafamostat mesilate ) it is weak, shows GPIIb/IIIa antagonist action, it is known , {Hodohara Keiko and others, you refer to blood and vein、 Vol. 20、 No. 3、 213~219 (1989)}.

【0005】

But, as for these which from difficulty or other point of effectiveness、 effectiveness retention、 side effect、 oral dosage, those which always it is satisfied it is a condition which cannot be said.

【0006】

Therefore, objective of this invention is medicine composition、 of novel compound、 which possesses GPIIb/IIIa antagonist action which is superior and to offer GPIIb/IIIa antagonist.

【0007】

【Means to Solve the Problems】

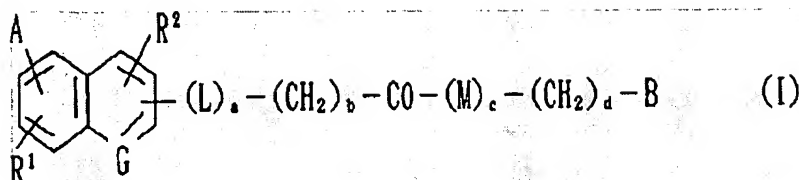
these inventors when various research is repeated in order to achieve the above-mentioned objective, has GPIIb/IIIa antagonist action where fused ring system compound which has the specific structure is superior, at same time also toxicity is low discovering , this invention it reached to completion.

【0008】

Namely, as for this invention, General Formula (I ):

【0009】

【Chemical Formula 8】



【0010】

〔式中、A は式(1):〕

【0011】

【化 9】



【0012】

〔式中、E は水素、またはアミジノ、グアニジノあるいはアミノに対する保護基を示す〕で表される基、式(2):

【0013】

【化 10】



【0014】

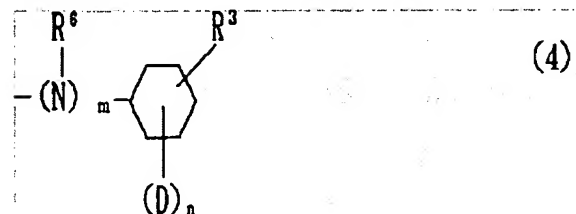
〔式中、E は前記と同義〕で表される基、または式(3):

$$\text{E-NH-(CH}_2\text{)}_e \text{---} (3)$$

〔式中、E は前記と同義、e は 0、1、2 または 3 を示す〕で表される基を示し、B は式(4):

【0015】

【化 11】



【0010】

{In Formula, as for A Formula (1): }

【0011】

[Chemical Formula 9]

【0012】

group、Formula which is displayed with (In Formula, E shows protecting group for hydrogen、 or amidino、 guanidino or amino. ) (2):

【0013】

[Chemical Formula 10]

【0014】

group、 or Formula which is displayed with (In Formula, as for E description above and synonymy) (3):

$$\text{E-NH-(CH}_2\text{)}_{\text{e}} \text{---} (3)$$

To show group which is displayed with (In Formula, as for E description above and synonymy, as for e 0, 1 and 2 or 3 are shown. ), as for B the Formula (4):

【0015】

[Chemical Formula 11]

【0016】

【0016】

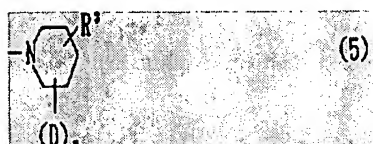
(式中、Dは式(i):			
In Formula, as for D Formula (i):			
$-(Q)_g - (CH_2)_h - COOR^5$	(		)
$-(Q)_g - (CH_2)_h - COOR^5$	—		)

素、低級アルキルまたはアルアルキルを示す)を、 $R^5$  は水素、低級アルキル、シクロアルキルまたはアルアルキルを、 $g$  は 0 または 1 を、 $h$  は 0、1、2 または 3 を示す)で表される基を、 $R^3$  は水素、低級アルキル、ハロゲン、アシルまたはアルコキシを、 $m$  は 0 または 1 を、 $n$  は 1 または 2 を示し、 $R^6$  は前記と同義)で表される基、式(5):

Element, lower alkyl or aralkyl are shown. ) As for  $R^5$  hydrogen, lower alkyl, cycloalkyl or aralkyl, as for  $g$  0 or 1, as for  $h$  0, 1 and 2 or 3 are shown. group, Formula which) with group which is displayed, as for  $R^3$  hydrogen, lower alkyl, halogen, acyl or alkoxy, as for  $m$  0 or 1, as for  $n$  shows 1 or 2, as for  $R^6$  description above and synonymy) withis displayed (5):

【0017】

【0017】



【化 12】

【Chemical Formula 12】

【0018】

【0018】

(式中、D、 $R^3$  および  $n$  は前記と同義)で表される基、式(6):

group, Formula which is displayed with (In Formula, as for D,  $R^3$  and  $n$  description above and synonymy) (6):

【0019】

【0019】



【化 13】

【Chemical Formula 13】

【0020】

【0020】

(式中、 $R^4$  は水素、低級アルキル、ハロゲン、アシルまたはアルコキシを示し、D、 $R^3$ 、 $R^6$ 、 $m$ 、 $n$  は前記と同義)で表される基、または式(7):

group, or Formula which is displayed with (In Formula,  $R^4$  to show hydrogen, lower alkyl, halogen, acyl or alkoxy, as for the D,  $R^3$ 、 $R^6$ 、 $m$ 、 $n$  description above and synonymy) (7):

【0021】

【0021】

## 【化 14】

## [Chemical Formula 14]



## 【0022】

(式中、fは1、2または3を示し、R³ および R⁵ は前記と同義)で表される基を示し、G は炭素(=CH-)または窒素(=N-)を示し、L および M は同一または異なっているもよく、それぞれ-O-または-NR⁶-(式中、R⁶ は前記と同義)を示し、R¹ および R² は同一または異なっているもよく、それぞれ水素、低級アルキル、ハロゲン、アシルまたはアルコキシを示し、a および c は同一または異なっているもよく、それぞれ0または1を示し、b および d は同一または異なっているもよく、それぞれ0、1、2または3を示す]で表される縮合環系化合物、またはその薬理学的に許容される塩に関する。

また、本発明は、上記一般式(I)で表される化合物[以下「化合物(I)」ともいう]またはその薬理的に許容される塩を含む医薬組成物、およびその医薬用途、特に糖蛋白 GPIIb/IIIa 拮抗剤に関する。

## 【0023】

本明細書中で使用されている記号について以下に説明する。

R¹ ~R⁶ における低級アルキルとは、炭素数 1~6 の直鎖状または分岐鎖状のアルキルを意味する。

具体的には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、2-メチルプロピル、1,1-ジメチルプロピル、1,2,2-トリメチルプロピル等が挙げられる。

好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル等である。

R¹ ~R⁴ におけるハロゲンとは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を意味する。

## 【0024】

R¹ ~R⁴ におけるアシルとしては、炭素数 1~6 の低級アルカノイル、アル低級アルカノイル、芳香族アシル、複素環アシルが挙げられる。

## 【0022】

group which is displayed with (In Formula, f to show 1, 2 or 3, as for R³ and the R⁵ description above and synonymy) is shown, G carbon (=CH-) or shows nitrogen (=N-), L and M may be identical or different, respectively-O- or -NR⁶- (In Formula, as for R⁶ description above and synonymy) is shown, R¹ and R² may be the identical or different, respective hydrogen, lower alkyl, halogen, acyl or alkoxy is shown, a and the c may be identical or different, Respectively, 0 or 1 are shown, b and d may be the identical or different, respectively 0, 1 and 2 or 3 are shown) with fused ring system compound, which is displayed or salt which can be allowed in pharmacological regard.

In addition, this invention, compound which is displayed with the above-mentioned General Formula (I) {Below "compound (I)" with you say} or medicine composition, and its medical medicinal road which include salt which can be allowed in pharmacological, regards especially sugar protein GPIIb/IIIa antagonist.

## 【0023】

You explain below concerning signal which is used in this specification.

lower alkyl in R¹ ~R⁶, alkyl of straight chain or branched chain of carbon number 1~6 is meant.

Concretely, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, t-butyl, n-pentyl, n-hexyl, 2-methylpropyl, 1, 1-dimethyl propyl, you can list 1, 2 and 2-trimethylpropyl etc.

It is a preferably methyl, ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl etc.

halogen in R¹ ~R⁴, fluorine, chlorine, bromine, iodine is meant.

## 【0024】

You can list lower alkanoyl, al lower alkanoyl, aromatic acyl, heterocyclic acyl of carbon number 1~6 as acyl in R¹ ~R⁴.



具体的には、低級アルカノイルとして、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル、ヘキサノイル等が、アル低級アルカノイルとして、フェニルアセチル、フェニルプロピオニル、フェニルブチリル等が、芳香族アシルとして、ベンゾイル、トルオイル、キシロイル、サリチロイル、シナモイル、ナフトイル等が、複素環アシルとして、フロイル、ニコチノイル、イソニコチノイル、テノイル等が挙げられる。

好ましくはアセチル、プロピオニル、ブチリル、フェニルアセチル、3-フェニルプロピオニル、ベンゾイル、p-トルオイル等である。

#### 【0025】

$R^1 \sim R^4$  におけるアルコキシとしては、炭素数 1~6 の低級アルコキシが挙げられる。

直鎖状または分岐鎖状のいずれであってもよく、具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、t-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等が挙げられる。

好ましくはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ等である。

#### 【0026】

$R^5$  におけるシクロアルキルとしては、好ましくは炭素数 3~8 であり、具体的には、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロオクチル等が挙げられる。

#### 【0027】

$R^5$ 、 $R^6$  におけるアルアルキルとしては、ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、ベンズヒドリル、トリチル等が挙げられる。

またこのアルアルキルは炭素数 1~6 のアルキル(前述と同様)、ハロゲン(前述と同様)、ニトロ、シアノ、アルコキシ(前述と同様)等で置換されていてもよい。

#### 【0028】

E におけるアミノ、

グアニジノ、

アミノに対する保護基としては、

置換基を有していてもよいアルアルキル(例えば、ベンジル、p-クロロベンジル、p-フルオロベンジル、m-トリフルオロメチルベンジル、フェネチル、1-フェニルエチル、ベンズヒドリル、トリチル等)、

furoyl, nicotinoyl, isonicotinoyl, thenoyl etc you can list benzoyl, toluoyl, xylo-yl, salicyloyl, Chinese ㄇ yl, naphthoyl etc, as the heterocyclic acyl, concretely, as lower alkanoyl, formyl, acetyl, propanoyl, butyryl, valeryl, hexanoyl etc, as al lower alkanoyl, the phenyl acetyl, phenyl propanoyl, phenyl butyryl etc, as aromatic acyl.

It is a preferably acetyl, propanoyl, butyryl, phenyl acetyl, 3-phenyl propanoyl, benzoyl, p-toluoyl etc.

#### 【0025】

You can list lower alkoxy of carbon number 1~6 as alkoxy in  $R^1 \sim R^4$ .

It is good with whichever of straight chain or branched chain, concretely, can list methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, t-butoxy, pentyloxy, hexyloxy etc.

It is a preferably methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy etc.

#### 【0026】

With preferably carbon number 3~8, concretely, you can list cyclopropyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cyclooctyl etc as cycloalkyl in  $R^5$ .

#### 【0027】

You can list benzyl, phenethyl, 3-phenyl propyl, 4-phenyl butyl, benzhydryl, trityl etc as aralkyl in  $R^5$ ,  $R^6$ .

In addition as for this aralkyl alkyl of carbon number 1~6 (Similarity to earlier description), halogen (Similarity to earlier description), optionally substitutable. with such as nitro, cyano, alkoxy (Similarity to earlier description)

#### 【0028】

amidino, in E

guanidino,

As protecting group for amino,

optionally substituted aralkyl (for example benzyl, p-chloro benzyl, p-fluoro benzyl, m-trifluoromethyl benzyl and phenethyl, 1-phenylethyl, benzhydryl, trityl etc),

アルカノイル(例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル、ヘキサノイル、ピバロイル、オクタノイル等)、

ハロアルカノイル(例えば、クロロアセチル、トリフルオロアセチル等)、

アルケニルオキシカルボニル(例えば、アリルオキシカルボニル等)、

アルコキシカルボニル(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル等)、

アシロキシアルコキシカルボニル(例えば、アセトキシメチルオキシカルボニル、(1-アセトキシエチル)オキシカルボニル、プロピオニルオキシメチルオキシカルボニル、ピバロイルオキシメチルオキシカルボニル、ブチリルオキシメチルオキシカルボニル、イソブチリルオキシメチルオキシカルボニル等)、ハロアルコキシカルボニル(例えば、クロロメトキシカルボニル、トリクロロエトキシカルボニル等)、置換基を有していてもよいアロイル(例えば、ベンゾイル、トルオイル、キシロイル、ナフトイル、フタロイル等)、置換基を有していてもよいフェニルアルカノイル(例えば、フェニルアセチル、3-フェニルプロピオニル、3-(p-メトキシフェニル)プロピオニル、3-(p-クロロフェニル)プロピオニル等)、置換基を有していてもよいヘテロアリールカルボニル(例えば、ニコチノイル、イソニコチノイル、6-クロロニコチノイル、フロイル、テノイル等)、ヘテロアリールアルカノイル(例えば、チエニルアセチル、イミダゾリルアセチル、フリルアセチル、トリアゾリルアセチル、チアジソリルプロピオニル等)、置換基を有していてもよいアリールオキシカルボニル(例えば、フェノキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニル等)、置換基を有していてもよいフェノキシアルカノイル(例えば、フェノキシアセチル、フェノキシプロピオニル等)、置換基を有していてもよいアリールグリオキシロイル(例えば、フェニルグリオキシロイル、ナフチルグリオキシロイル等)、置換基を有していてもよいフェニルアルコキシカルボニル(例えば、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル、p-メキシベンジルオキシカルボニル等)、アルキルスルホニル(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニル、ペンチルスルホニル等)、置換基を有していてもよいアルアルキルスルホニル(例えば、ベンジルスルホニル、p-クロロベンジルスルホニル、フェネチルスルホニル、ベンズヒドリルスルホニル等)、置換基を有していてもよいアリールスルホニル(例えば、フェニルスルホニル、p-クロロフェニルスルホニル、ト

alkanoyl (for example formyl, acetyl, propanoyl, butyryl, valeryl, hexanoyl, pivaloyl, octanoyl etc),

halo-alkanoyl (for example chloroacetyl, trifluoroacetyl etc),

alkenyl oxycarbonyl (for example allyl oxycarbonyl etc),

alkoxy carbonyl (for example methoxycarbonyl, ethoxy carbonyl, t-butoxycarbonyl, hexyloxy carbonyl etc),

acyloxy alkoxy carbonyl (for example acetoxymethyl oxycarbonyl, (1-acetoxyethyl) oxycarbonyl, propionyloxy methyl oxycarbonyl, pivaloyl oxy methyl oxycarbonyl, butyryl oxy methyl oxycarbonyl, isobutyryl oxy methyl oxycarbonyl etc), haloalkoxy carbonyl (for example chloromethoxycarbonyl, trichloroethoxy carbonyl etc), optionally substituted aroyl (for example benzoyl, toluoyl, xylo-yl, naphthoyl, phthaloyl etc), optionally substituted phenyl alkanoyl (for example phenyl acetyl, 3-phenyl propanoyl, 3-(p-methoxyphenyl) propanoyl, 3-(p-chlorophenyl) propanoyl etc), optionally substituted heteroaryl carbonyl (for example nicotinoyl, isonicotinoyl, 6-chloro nicotinoyl, furoyl, thenoyl etc), heteroaryl alkanoyl (for example thienylacetyl, imidazolylacetyl, furylacetyl, triazolyl acetyl, thiadiazolylpropionyl etc), optionally substituted aryloxy carbonyl (for example phenoxy carbonyl, naphthyloxy carbonyl etc), optionally substituted phenoxy alkanoyl (for example phenoxy acetyl, phenoxy propanoyl etc), optionally substituted aryl glyoxyloxy (for example phenyl glyoxyloxy, naphthyl glyoxyloxy etc), the phenyl alkoxy carbonyl which is possible to possess substituent (for example benzyloxycarbonyl, phenethyl oxycarbonyl, p-nitrobenzyl oxy carbonyl and p-methoxy benzyloxycarbonyl etc), alkyl sulfonyl (for example methyl sulfonyl, ethyl sulfonyl, propyl sulfonyl, butyl sulfonyl, pentyl sulfonyl etc), the optionally substituted aralkyl sulfonyl (for example benzyl sulfonyl, p-chloro benzyl sulfonyl, phenethyl sulfonyl, benzhydryl sulfonyl etc), optionally substituted aryl sulfonyl (for example phenyl sulfonyl, p-chlorophenyl sulfonyl, tolyl sulfonyl, xylyl sulfonyl, naphthyl sulfonyl etc) etc can be listed.

リルスルホニル、キシリルスルホニル、ナフチルスルホニル等)等を挙げることができる。

【0029】

好ましくは、フェニルアルコキシカルボニル、アルコキシカルボニル、アシルオキシアルコキシカルボニル、アルカノイル、フェニルアルカノイル、ハロアルカノイル、アルアルキル、アルキルスルホニル、アルアルキルスルホニル、アリールスルホニル等であり、さらに好ましくは、ベンジルオキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル、アセトキシメチルオキシカルボニル、ビバロイルオキシメチルオキシカルボニル、n-パレリル、n-ヘキサノイル、3-フェニルプロピオニル、トリフルオロアセチル、ベンジル、フェネチル、トリチル、n-ブチルスルホニル、n-ヘキシルスルホニル、ベンジルスルホニル、フェニルスルホニル、p-トルエンスルホニル等を挙げることができる。

【0030】

また、置換基を有していてもよいアルアルキル、アロイル、フェニルアルカノイル、ヘテロアリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、フェノキシアルカノイル、アリールグリオキシロイル、フェニルアルコキシカルボニル、アルアルキルスルホニル、アリールスルホニルにおける置換基としては、ニトロ、トリフルオロメチル、炭素数1~6のアルキル(前述と同様)、フェニル、アルコキシ(前述と同様)、ハロゲン(前述と同様)、炭素数1~6のアルカノイル(前述と同様)等が挙げられる。

【0031】

化合物(I)の薬理学的に許容されうる塩としては、無機酸付加塩(例えば、塩酸、臭化水素酸、よう化水素酸、硫酸、リン酸等との塩)、アミノ酸との塩(例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸等との塩)、有機酸付加塩(例えば、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、しゅう酸、クエン酸、マロン酸、フマル酸、グルタル酸、アジピン酸、マレイン酸、酒石酸、コハク酸、マンデル酸、リンゴ酸、グルコン酸、グリコール酸、乳酸等との塩)等が挙げられる。

【0032】

また、化合物(I)が遊離カルボキシル基を有する場合の薬理学的に許容されうる塩としては、アルカリ金属塩(例えば、ナトリウム、カリウム等との塩)、アルカリ土類金属塩(例えば、カルシウム、マグネシウム等との塩)、有機塩基との塩(例えば、メチルアミン、トリメチルアミン、エチル

【0029】

Furthermore preferably, benzyloxycarbonyl, t-butoxycarbonyl, acetoxymethyl oxycarbonyl, pivaloxy methyl oxycarbonyl, n-valeryl, n-hexanoyl, 3-phenyl propanoyl, trifluoroacetyl, benzyl, phenethyl, trityl, n-butyl sulfonyl, n-hexyl sulfonyl, benzyl sulfonyl, phenyl sulfonyl, p-toluene sulfonyl etc with such as preferably, phenyl alkoxy carbonyl, alkoxy carbonyl, acyloxy alkoxy carbonyl, alkanoyl, phenyl alkanoyl, halo-alkanoyl, aralkyl, alkyl sulfonyl, aralkyl sulfonyl, aryl sulfonyl can be listed.

【0030】

In addition, optionally substituted aralkyl, aroyl, phenyl alkanoyl, heteroaryl carbonyl, aryloxy carbonyl, alkyl of nitro, trifluoromethyl, carbon number 1~6 (Similarity to earlier description), phenyl, alkoxy (Similarity to earlier description), halogen (Similarity to earlier description), you can list alkanoyl (Similarity to earlier description) etc of carbon number 1~6 as the substituent in phenoxy alkanoyl, aryl glyoxyloxy, phenyl alkoxy carbonyl, aralkyl sulfonyl, aryl sulfonyl.

【0031】

inorganic acid addition salt (salt of for example hydrochloric acid, hydrobromic acid, iodide hydrogen acid, sulfuric acid, phosphoric acid etc), salt of amino acid (salt of for example glutamic acid, aspartic acid etc), you can list organic acid addition salt (salt of for example methane sulfonic acid, benzenesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid, formic acid, acetic acid, trifluoroacetic acid, oxalic acid, citric acid, malonic acid, fumaric acid, glutaric acid, adipic acid, maleic acid, tartaric acid, succinic acid, mandelic acid, malic acid, gluconic acid, glycolic acid, lactic acid etc) etc as salt which can be allowed in pharmacological of compound (I).

【0032】

In addition, alkali metal salt (salt of for example sodium, potassium etc), alkaline earth metal salt (salt of for example calcium, magnesium etc), salt of organic base (salt of for example methylamine, trimethyl amine, ethylamine, diethylamine, triethylamine, dicyclohexyl amine and pyridine, picoline, ethylenediamine etc), you can list

アミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、ピリジン、ピコリン、エチレンジアミン等との塩)、アンモニウム塩等が挙げられる。

【0033】

さらに、化合物(I)またはその塩にシス、トランス体が存在するとき、および不斉炭素に基づく光学異性体が存在するときは、これらも本発明の範囲内である。

【0034】

本発明化合物のうち、一般式(I)において、A が式(1)または式(2)で表され、B が式(4)または式(6)で表される化合物が好ましい。

さらに好ましい化合物としては、一般式(I)において、 $a=1$  かつ  $b=c=d=0$  であるか、 $c=1$  かつ  $a=b=d=0$  であり、A が式(1)、B が式(4)(このとき  $m=0$ )または式(6)(このとき  $m=0$ )で表され、かつ式(i)で表されるDにおいて  $g+h=2$  である化合物が挙げられる。

【0035】

化合物(I)またはその塩は、種々の方法で合成することができる。

例えば、以下の方法が挙げられる。

【0036】

合成法 1

【0037】

【化 15】

ammonium salt etc as salt which can be allowed in the pharmacological when compound (I) has free carboxyl group.

[0033]

Furthermore, when cis- trans isomer exists in compound (I) or its salt, and when the optical isomer which is based on asymmetric carbon exists, these it is inside range of this invention.

[0034]

Among the compound of this invention, in General Formula (I), A Formula (TRANSLATION STALLED) or isdisplayed with Formula (2), B Formula (4) or compound which is displayed with Formula (6) is desirable.

Furthermore it is a  $a=1$  and a  $b=c=d=0$  as desirable compound, in the General Formula (I), or with  $c=1$  and  $a=b=d=0$ , A Formula (1), the B Formula (4) (This time  $m=0$ ) or is displayed with Formula (6) (This time  $m=0$ ), can list compound which is a  $g+h=2$  in D which at same time isdisplayed with Formula (i).

[0035]

It can synthesize compound (I) or its salt, with various methods.

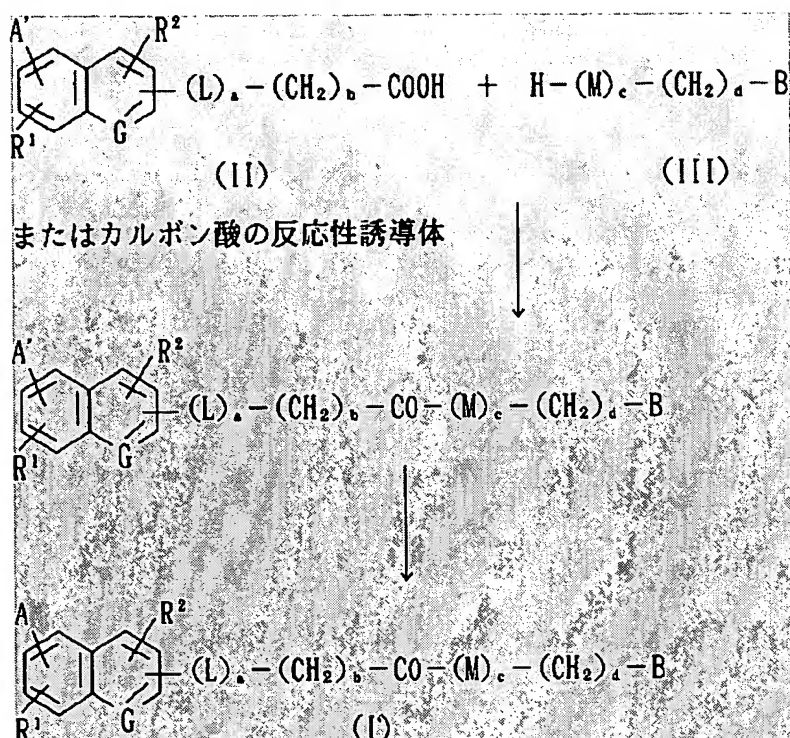
You can list method below for example .

[0036]

synthetic method 1

[0037]

[Chemical Formula 15]



【0038】

(式中、A' は前記 A、ハロゲン、シアノまたは保護されてもよいアミノを示し、A、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、B、G、L、a、b、c、d、M は前記と同義) 本合成法 1 は、式(I)において(b≠0 または a=b=0、c=1、d≠0)の化合物、[b≠0 または a=b=0、c=1、d=0、B が式:]

【0039】

【化 16】



【0040】

(式中、m は 0、R<sup>3</sup>、D および n は前記と同義)。

【0041】

【化 17】

【0038】

(In Formula, A' aforementioned A、halogen、cyano or to show amino which is possible to be protected, as for A、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、B、G、L、a、b、c、d、M description above and synonymy) As for this synthetic method 1, in Formula (I) compound、of (b≠0 or a=b=0、c=1、d≠0) {b≠0 or a=b=0、c=1、d=0、B formula: }

【0039】

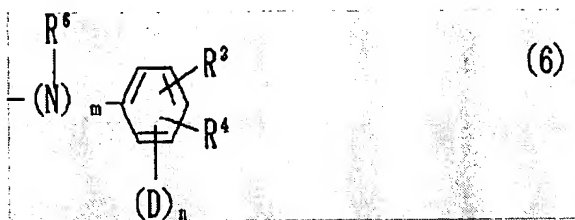
[Chemical Formula 16]

【0040】

(In Formula, as for m 0, as for R<sup>3</sup>、D and n description above and synonymy)

【0041】

[Chemical Formula 17]

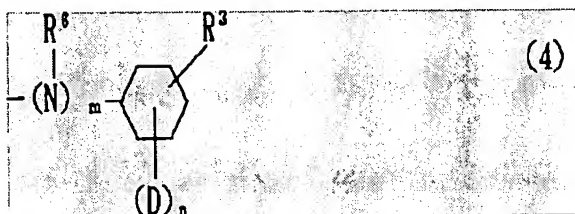


[0042]

(式中、 $m$  は 0、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $D$  および  $n$  は前記と同義)で表される基]の化合物、( $b \neq 0$  または  $a=b=0$ 、 $c=d=0$ 、 $B$  が式:)

[0043]

[化 18]

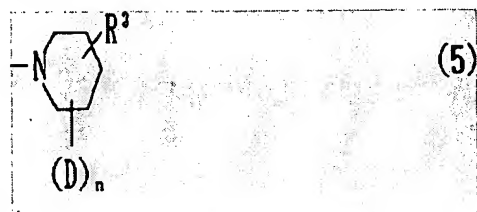


[0044]

(式中、 $m$  は 1、 $R^3$ 、 $R^6$ 、 $D$  および  $n$  は前記と同義)

[0045]

[化 19]



[0046]

(式中、各記号は前記と同義)

[0047]

[化 20]

[0042]

compound、 of group] which is displayed with (In Formula, as for  $m$  0, as for  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $D$  and  $n$  description above andsynonymy) ( $b \neq 0$  or  $a=b=0$ 、 $c=d=0$ 、 $B$  formula: )

[0043]

[Chemical Formula 18]

[0044]

(In Formula, as for  $m$  1, as for  $R^3$ 、 $R^6$ 、 $D$  and  $n$  description above andsynonymy)

[0045]

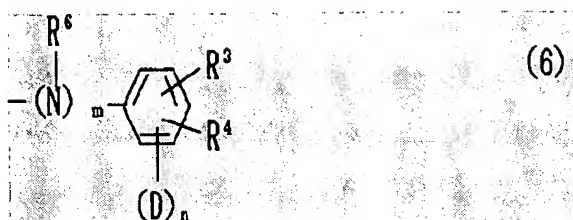
[Chemical Formula 19]

[0046]

(In Formula, as for each signal description above and synonymy)

[0047]

[Chemical Formula 20]

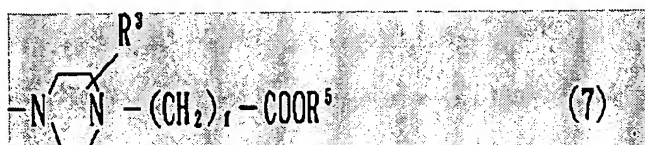


【0048】

(式中、m は 1、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、D および n は前記と同義)、または

【0049】

【化 21】



【0050】

(式中、各記号は前記と同義)で表される基)の化合物を合成するのに有利である。

【0051】

すなわち、化合物(I)は式(II)で表されるカルボン酸(以下「カルボン酸(II)」ともいう)またはこのカルボン酸(II)の反応性誘導体と、式(III)で表される化合物(以下「化合物(III)」ともいう)とを縮合反応させることにより、直接的にまたはその前駆体を経由して合成することができる。

カルボン酸(II)またはこのカルボン酸(II)の反応性誘導体と、化合物(III)の仕込み量は、通常等モルでよいが、必要に応じていずれかを他方の 1.1~3 倍用いる。

【0052】

カルボン酸(II)をそのまま用いるときは、2-クロロ-4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン、o-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシ-トリス(ピロリジノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシ-トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、ブromo-トリス(ピロリジノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、N,N-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N,N-ジイソプロピルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドメチオ

【0048】

(In Formula, as for m 1, as for  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、D and n description above and synonymy) Or

【0049】

【Chemical Formula 21】

【0050】

It is profitable in order to synthesize compound of group) which is displayed with (In Formula, as for each signal description above and synonymy).

【0051】

It can synthesize namely, compound (I) carboxylic acid which is displayed with the Formula (II) (Below "carboxylic acid (II)" with you say) or by reactive derivative of this carboxylic acid (II) and compound (Below "compound (III)" with you say) which is displayed with Formula (III) condensation reaction doing, directly or via the precursor.

carboxylic acid (II) or reactive derivative of this carboxylic acid (II) and input amount of compound (III), it is possible to be a equimole usually, but according to need any 1.1 - 3 times of other it uses.

【0052】

When using carboxylic acid (II) that way, 2-chloro-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazine, o-benzotriazole-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyl uronium hexafluorophosphate, benzotriazole-1-yl-oxy-tris (pyrrolidino) phosphonium hexafluorophosphate, benzotriazole-1-yl-oxy-tris (dimethylamino) phosphonium hexafluorophosphate, bromo-tris (pyrrolidino) phosphonium hexafluorophosphate, N, N- dicyclohexyl carbodiimide, N, N- diisopropyl carbodiimide, 1- (3 -dimethylaminopropyl) - 3 -ethyl carbodiimide, 1 - (3 -dimethylaminopropyl) carbodiimide acetate, N-

ジド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、N-シクロヘキシル-N'-(2-モルホリノエチル)カルボジイミド・メト-p-トルエンシルホン酸塩等の縮合剤の存在下で反応を行う。

## 【0053】

カルボン酸(II)は、常法により、酸無水物、活性エステル、酸ハライド等の反応性誘導体に変換したものをを用いてもよい。

酸無水物としては、例えば、ピバル酸との無水物、炭酸イソブチルエステルとの無水物等が用いられる。

活性エステルとしては、例えば、p-ニトロフェニルエステル、2,4,5-トリクロロフェニルエステル、N-ヒドロキシスクシンイミドエステル、N-ヒドロキシフタルイミドエステル、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2,3-ジカルボキシイミドエステル等が用いられる。

酸ハライドとしては、例えば、カルボン酸クロリド、カルボン酸ブロミド等が用いられる。

## 【0054】

化合物(III)は、その中の B で表される基には遊離のカルボキシル基またはそのエステル基を含むが、縮合剤を用いてカルボン酸(II)と反応させるときは、エステル基であることが望ましい。

## 【0055】

反応溶媒としては、いずれの場合においても、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホリックトリアミド、ピリジン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、クロロホルム、塩化メチレン、ジメトキシエタン、ベンゼン、酢酸エチル、スルホラン等、またはこれらの混合溶媒が用いられる。

好ましい溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、アセトニトリルが挙げられる。

## 【0056】

通常、反応温度は約 0-100 deg C であり、反応時間は数時間~3 日間である。

## 【0057】

なお、上記反応において、縮合剤またはカルボン酸(II)の活性エステルを用いるときは、N-メチルモルホリン、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、4-ジメチルアミノピリジン等の反応助剤を用いる

cyclohexyl-N'- (2-morpholino ethyl) carbodiimide \*  
\* jp7-p-toluenesulfonic acid salt or other condensing agent.

## 【0053】

carboxylic acid (II) making use of those which are converted to acid anhydride, active ester, acid halide or other reactive derivative with conventional method, is good.

As acid anhydride, of for example pivalic acid anhydride etc of anhydride, carbon dioxide isobutyl ester are used.

As active ester, it can use for example p- nitrophenyl ester, 2,4,5-trichlorophenyl ester, N- hydroxy succinimide ester, N- hydroxy phthalimide ester, N- hydroxy-5-norbornene-2, 3- dicarboxyimide ester etc.

As acid halide, it can use for example carbonyl chloride, carbonyl bromide etc.

## 【0054】

compound (III) free carboxyl group or includes ester group to group which is displayed with B among those, but when carboxylic acid (II) with reacting making use of condensing agent, it is a ester group, it is desirable.

## 【0055】

As reaction solvent, in which, N, N- dimethylformamide, N, N- dimethylacetamide, dimethyl sulfoxide, hexamethyl phosphoric triamide, pyridine, dioxane, tetrahydrofuran, acetonitrile, chloroform, methylene chloride, dimethoxyethane, benzene, ethylacetate, sulfolane etc, or it can use these mixed solvent.

As desirable solvent, you can list N, N- dimethylformamide, methylene chloride, tetrahydrofuran, acetonitrile.

## 【0056】

With usually, as for reaction temperature approximately 0 - 100 deg C, as for the reaction time it is a several hours~3-day period.

## 【0057】

Furthermore, when using active ester of condensing agent or carboxylic acid (II) at time of above-mentioned reacting, N-methylmorpholine, 1- hydroxybenzotriazole, 4- dimethylamino pyridine or other reaction auxiliary agent can



ことができる。

カルボン酸(II)の酸無水物を用いるときは、4-ジメチルアミノピリジン、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等の反応助剤を用いることができる。

カルボン酸(II)の酸ハライドを用いるときは、ハロゲン化水素捕捉剤として、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、炭酸水素ナトリウム等の存在下で行なうのが好ましい。

【0058】

カルボン酸(II)またはその反応性誘導体中のA'であるハロゲン、シアノ、保護されていてもよいアミノは、合成法1の適当な段階で、式(I)のAであるアミジノ、グアニジノ、保護されたアミジノ、保護されたグアニジノに変換される。

上記アミノ、アミジノ、グアニジノの保護基は前述のとおりである。

また、アミジノ、グアニジノ、アミノの保護基は、必要に応じて脱離させることができる。

脱離方法としては、水素添加、酸分解、塩基分解または加水分解が挙げられる。

これらは常法の条件で行えばよい。

【0059】

以下に、カルボン酸(II)またはその反応性誘導体と化合物(III)との反応後の生成物の段階、あるいは反応前のカルボン酸(II)の段階での、上記A'からAへの変換方法を記す。

なお、後者の場合は、カルボン酸(II)のままでも変換できる他、当該カルボキシル基を保護するためにその低級アルキルエステル体としたのちでも変換できる。

変換されたアミジノまたはグアニジノは必要に応じて保護したのちに、また、カルボキシル基を保護するためにその低級アルキルエステル体とした場合にはカルボン酸(II)に変換したのちに、化合物(III)との反応に供することができる。

なお、カルボン酸(II)は必要に応じてその反応性誘導体に変換したのちに、化合物(III)との反応に供してもよいことは前述の通りである。

【0060】

方法 a

これは、A'のハロゲン、アミノ、シアノをAのアミジノに変換する方法である。

be used.

When using acid anhydride of carboxylic acid (II), 4-dimethylamino pyridine, 1-hydroxybenzotriazole or other reaction auxiliary agent can be used.

When using acid halide of carboxylic acid (II), it is desirable to do under triethylamine, pyridine, picoline, sodium hydrogen carbonate or other existing as hydrogen halide scavenger.

【0058】

carboxylic acid (II) or halogen, cyano, optionally protected amino which is a A' in reactive derivative with suitable step of synthetic method 1, amidino, guanidino, which is a A of Formula (I) amidino, which is protected is converted to guanidino which is protected.

protecting group of above-mentioned amino, amidino, guanidino is aforementioned sort.

In addition, protecting group of amidino, guanidino, amino according to need removal is possible.

As removal method, you can list hydrogenated, acidolysis, base disassembly or hydrolysis.

It should have done these with condition of conventional method.

【0059】

Below, carboxylic acid (II) or reactive derivative and compound (III) with conversion method to A is inscribed from step, of product after reacting or, above-mentioned A' with step of carboxylic acid (II) before reacting.

Furthermore, in case of the latter, after making that lower alkyl ester body in order to protect besides and this said carboxyl group which can be converted even while it is a carboxylic acid (II) even it can convert.

As for amidino or guanidino which is converted according to need after protecting, in addition, when it makes that lower alkyl ester body in order to protect carboxyl group after converting to carboxylic acid (II), compound (III) with offering/accompanying is possible to reaction.

Furthermore, as for carboxylic acid (II) after converting to reactive derivative of the according to need, compound (III) with fact that it is possible to offer reaction is aforementioned sort.

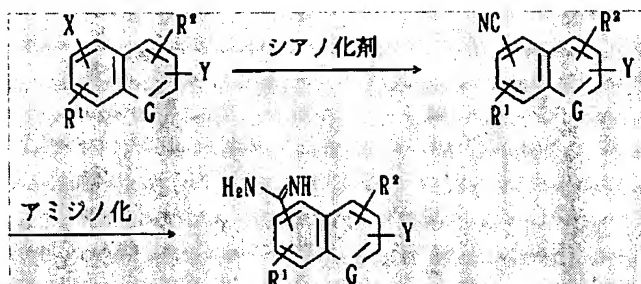
【0060】

method a

This is method which converts halogen, amino, cyano of A' to amidino of A.

[0061]

[化 22]



[0061]

[Chemical Formula 22]

[0062]

[式中、X はハロゲン(前述と同様)またはアミノを示し、Y は式(ii):  $-(L)_a-(CH_2)_b-CO-(M)_c-(CH_2)_d-B$  (ii)(式中、各記号は前記と同義)で表される基、または式(iii):  $-(L)_a-(CH_2)_b-COOR^7$  (iii)(式中、L、a、b は前記と同義であり、R<sup>7</sup> は水素または低級アルキル(前述と同様))で表される基を示し、G、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は前記と同義。]

[0062]

{In Formula, X halogen (Similarity to earlier description) or to show amino, Y Formula (ii) group, or Formula which is displayed with:  $-(L)_{<sub>a</sub>}- (CH_2)_{<sub>b</sub>}-CO- (M)_{<sub>c</sub>- (CH_2)_{<sub>d</sub>-B$  (ii) (In Formula, as for each signal description above and synonymy) (iii) to show group which is displayed with:  $-(L)_{<sub>a</sub>- (CH_2)_{<sub>b</sub>-COOR^7$  (iii) (In Formula, as for L、 a、 b description above and being synonymous, as for R<sup>7</sup> hydrogen or lower alkyl (Similarity to earlier description)), as for G、 R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> description above and synonymy. }

[0063]

まず、シアノ化について説明する。

上記の式で X がハロゲンの場合、金属シアン化合物を用いる置換反応でニトリル体を得る。

金属シアン化合物として、シアン化第一銅、シアン化カリウム、シアン化ナトリウム等を用いる。

反応溶媒は、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドン等を用いる。

反応温度は室温~約 250 deg C で、反応時間は数時間~3 日間であり、好ましくは約 80~230 deg C で、数時間~1 日間である。

[0063]

First, you explain concerning cyanation.

When X is halogen with above-mentioned formula, nitrile body is obtained with substitution reaction which uses metal cyanide compound.

As metal cyanide compound, cuprous cyanide、 potassium cyanide、 sodium cyanide etc is used.

1 and 3 -dimethyl -2- imidazolidinone、 N、 N- dimethylformamide、 N- methyl -2- pyrrolidone etc it uses reaction solvent.

As for reaction temperature with room temperature~ approximately 250 deg C, as for the reaction time with several hours~3-day period, with preferably approximately 80 - 230 deg C, it is a several hours~1 day.

[0064]

X がアミノの場合、シアノへの変換は Sandmeyer 反応で行う。

原料のアミン体の塩酸、硫酸等の塩を亜硝酸ナトリウムでジアゾ化してジアゾニウム塩とし、これに金属シアン化合物を加えてニトリル体を得る。

金属シアン化合物として、シアン化第一銅、シ

[0064]

When X is amino, it converts to cyano with Sandmeyer reaction.

diazotization doing hydrochloric acid、 sulfuric acid or other salt of amine of starting material with sodium nitrite, it makes diazonium salt, it obtains nitrile body in this including the metal cyanide compound.

As metal cyanide compound, it can use cuprous cyanide、

ン化カリウム、シアン化ナトリウム等が好ましく用いられるが、シアン化カリウムとシアン化ニッケル、硫酸ニッケル、塩化ニッケル等との錯体も用いることができる。

反応溶媒は水が好ましいが、必要に応じてテトラヒドロフラン、ジオキサン、エタノール等を水と一緒に用いてもよい。

シアン化水素の発生を防ぐために、金属シアン化合物を加えるまえに、炭酸ナトリウムで中和したり、金属シアン化合物の炭酸ナトリウム緩衝液を用いる。

反応温度は室温以下、好ましくは氷冷下であり、反応時間は約 0.5~5 時間である。

最終的には約 40~60 deg C で約 0.5~1 時間加熱して、反応を終了させる。

【0065】

次に、アミジノ化について説明する。

これはイミダート体またはチオカルバモイル体を経る公知の方法に準じて行なうことができる (Organic Functional Group Preparations, III, Academic, Chapter 6、または Leo Alig et. al., Journal of Medicinal Chemistry 1992, Vol.35(No.23), 4393-4407 を参照)。

【0066】

イミダート体を経る方法では、ニトリル体に、塩化水素、臭化水素等のハロゲン化水素の存在下、当量~大過剰のメタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等のアルコールを反応させることにより、イミダート体を得る。

必要に応じてジエチルエーテル等の脂肪族エーテル、クロロホルム、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素、ベンゼン等の非プロトン性溶媒を用いてもよい。

反応温度は約-10~+30 deg C で、反応時間は数時間~2 日間である。

好ましくは氷冷下~室温で、約 8~15 時間である。

次に得られたイミダート体にアンモニアを反応させることにより、アミジン体を得る。

溶媒として、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール、ジエチルエーテル等の脂肪族エーテル、クロロホルム、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素、ベンゼン等の非プロトン性溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等を用いる。

potassium cyanide、sodium cyanide etc desirably, but you can use also complex of potassium cyanide and nickel cyanide、nickel sulfate、nickel chloride etc.

reaction solvent water is desirable, but according to need tetrahydrofuran、dioxane、ethanol etc it is possible to use for water and simultaneous.

In order to prevent occurrence of hydrogen cyanide, before adding the metal cyanide compound, it neutralizes with sodium carbonate, uses sodium carbonate buffer of metal cyanide compound.

As for reaction temperature with room temperature or less, preferably under ice cooling, as for reaction time they are approximately 0.5 - 5 hours.

finally approximately 0.5 - 1 hour heating with approximately 40 -60 deg C, ends reaction.

[0065]

Next, you explain concerning amidino conversion.

It does this it is possible according to known method which passes imidate body or thio carbamoyl body, (Organic Functional Group Preparations, III, Academic, Chapter 6、or Leo Alig et. al., Journal of Medicinal Chemistry (0022 - 2623, JMC MAR ) 1992, Vol.35 (No.23 ), you refer to 4,393 -4407).

[0066]

With method which passes imidate body, in nitrile body, the imidate body is obtained under existing of hydrogen chloride、hydrogen bromide or other hydrogen halide, methanol、ethanol、propanol、butanol or other alcohol of the equivalent~large excess by reacting.

Making use of according to need diethyl ether or other aliphatic ether、chloroform、methylene chloride or other halogenated hydrocarbon、benzene or other aprotic solvent it is good.

As for reaction temperature approximately - 10 - with + 30 deg C, as for the reaction time it is a several hours~2 day.

With preferably under ice cooling~room temperature, they are approximately 8 - 15 hours.

amidine body is obtained by ammonia reacting to imidate body which is acquired next.

As solvent, methanol、ethanol、propanol or other alcohol、diethyl ether or other aliphatic ether、chloroform、methylene chloride or other halogenated hydrocarbon、benzene or other aprotic solvent and N, N-dimethylformamide、dimethyl sulfoxide etc are used.

ホキシンド等を用いる。

このアンモニアとの反応に塩化アンモニウムを共存させるのが好ましい。

反応温度は約-10~+100 deg C で、反応時間は数時間~20 時間である。

好ましくはメタノール、エタノールまたはプロパノール溶媒中、約 50~80 deg C、数時間の反応で行う。

【0067】

チオカルバモイル体を経る方法では、ニトリル体に、ピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒、またはこれらの混合溶媒中、硫化水素を反応させ、チオカルバモイル体を得る。

反応温度は氷冷下~室温、反応時間は約 5 時間~1 日間、好ましくは室温で約 10~20 時間である。

次に、得られたチオカルバモイル体に、アセトン、ジオキサン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、よう化メチル、臭化エチル等のアルキルハライドを反応させる。

反応温度は約 50~100 deg C、反応時間は約 0.5~10 時間である。

ここで得られた中間体を単離して、もしくは単離せずに、アンモニア、または酢酸アンモニウム、塩化アンモニウム等のアンモニア誘導体を反応させてアミジン体を得る。

溶媒として、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール、N,N-ジメチルホルムアミド等を用いる。

好ましくはメタノールまたはエタノール溶媒中、酢酸アンモニウムとの反応で行う。

反応温度は約 50~100 deg C、反応時間は数時間~10 時間である。

【0068】

方法 b

これは、A' の保護されていてもよいアミノを A のグアニジノに変換する方法である。

【0069】

【化 23】

It is desirable ammonium chloride to coexist to reaction with this ammonia.

As for reaction temperature approximately - 10 - with + 100 deg C, as for the reaction time it is a several hours~2 0 hour.

In preferably methanol, ethanol or propanol solvent, it does with reaction of approximately 50 -80 deg C, several hours.

[0067]

With method which passes thio carbamoyl body, in nitrile body, the pyridine, triethylamine, N, N- dimethylformamide or other solvent, or in mixed solvent of these, hydrogen sulfide reacting, you obtain the thio carbamoyl body.

As for reaction temperature as for under ice cooling~room temperature, reaction time they are approximately 10 - 20 hour with approximately 5 hours~1 day, preferably room temperature.

Next, in thio carbamoyl body which is acquired, in acetone, dioxane, tetrahydrofuran or other solvent, iodide methyl, ethyl bromide or other alkyl halide it reacts.

As for reaction temperature as for approximately 50 - 100 deg C, reaction time they are approximately 0.5 - 10 hours.

Isolating intermediate which is acquired here, or without isolating, the ammonia, or ammonium acetate, ammonium chloride or other ammonia derivative reacting, you obtain amidine body.

As solvent, methanol, ethanol, propanol or other alcohol, N, N- dimethylformamide etc is used.

In preferably methanol or ethanol solvent, it does with reaction with ammonium acetate.

As for reaction temperature as for approximately 50 - 100 deg C, reaction time it is a several hours~10 hours.

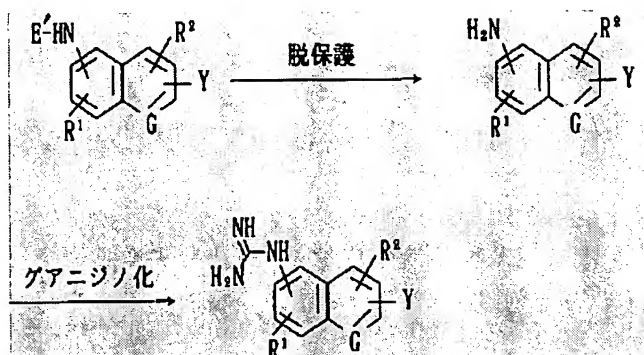
[0068]

method b

This is method which converts optionally protected amino of A' to guanidino of A.

[0069]

[Chemical Formula 23]



【0070】

〔式中、E' はアミノの保護基(前述と同様)を示し、G、Y、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は前記と同義。〕

【0071】

まず、アミノ保護基の脱保護は、前述の如く常法により行うことができる。

【0072】

次のグアニジノへの変換は、シアナミド、ホルムアミジンスルフィン酸あるいはアミノイミノメタンスルホン酸等を用いて、公知の方法に準じて行うことができる(T. Nakayama et al., Chem. Pharm. Bull. Vol.41(1), 117-125 (1993)、または A. E. Miller et. al., Synthesis 1986, 777-779 を参照)。

例えば、原料のアミン体の塩酸、硫酸等の塩にシアナミドを反応させてグアニジノ体を得る場合、溶媒として、メタノール、エタノール等のアルコールを用いる。

反応温度は約 60~80 deg C、反応時間は数時間~1 日間である。

【0073】

上記製造方法において、アミノ基の保護および脱保護、カルボン酸のエステル化およびエステルの加水分解は、必要に応じて常法により行うことができる。

【0074】

合成法 2

【0075】

【化 24】

【0070】

{In Formula, E' to show protecting group (Similarity to earlier description) of amino, as for the G、Y、R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> description above and synonymy. }

【0071】

First, as though it is an earlier description, it does deprotection of amino protecting group, with conventional method it is possible .

【0072】

As for converts to following guanidino, is possible making use of cyanamide、formamidine sulfinic acid or amino imino methane sulfonic acid etc, according to known method, (T. Nakayama et al., Chemical & Pharmaceutical Bulletin (0009 - 2363, CPBTAL ) Vol.41 (1), 117 - 125 (1993), or A. E. Miller et. al., Synthesis (0039 - 7881, SYNTBF ) you refer to, 1986, 777 - 779).

cyanamide reacting to hydrochloric acid、sulfuric acid or other salt of amine of for example starting material, when you obtain guanidino body, it uses methanol、ethanol or other alcohol as solvent.

As for reaction temperature as for approximately 60 - 80 deg C、reaction time it is a several hours~1 day.

【0073】

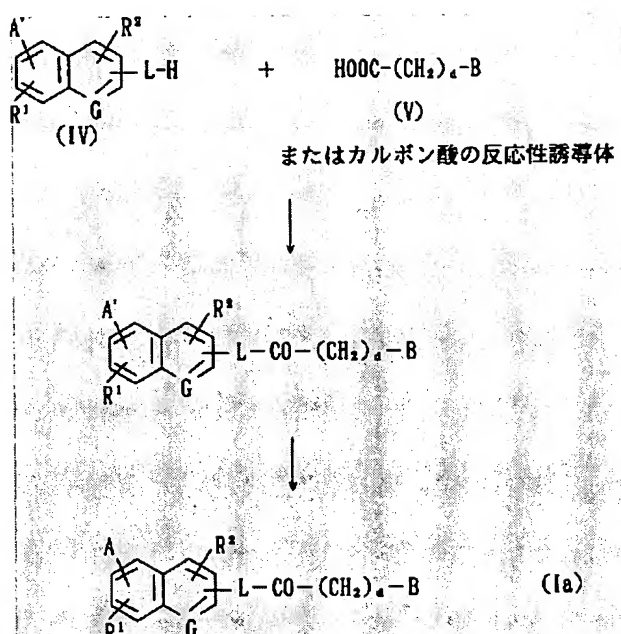
In above-mentioned manufacturing method, it does esterification of protection and the deprotection、carboxylic acid of amino group and hydrolysis of ester, with according to need conventional method it is possible .

【0074】

synthetic method 2

【0075】

【Chemical Formula 24】



【0076】

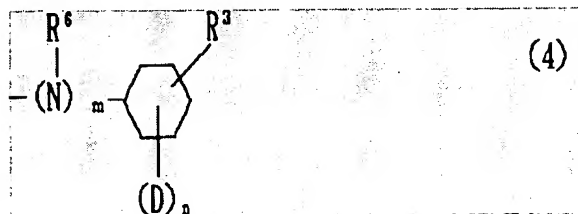
(式中、 $A$ 、 $A'$ 、 $B$ 、 $G$ 、 $L$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $d$  は前記と同義)

本合成法 2 は、式(I)において( $a=1$ 、 $b=c=0$ 、 $d \neq 0$ )の化合物(Ic)を合成するのに有利である。

また特に式(Ic)において[ $d=0$  のとき、 $B$  が式:]

【0077】

【化 25】



【0078】

(式中、 $m$  は 0、 $R^3$ 、 $R^6$ 、 $D$ 、 $m$  および  $n$  は前記と同義)、または

【0079】

【化 26】

【0076】

(In Formula, as for  $A$ 、 $A'$ 、 $B$ 、 $G$ 、 $L$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $d$  description above and synonymy)

This synthetic method 2 is profitable in order to synthesize compound (Ic) of ( $a=1$ 、 $b=c=0$ 、 $d \neq 0$ ) in Formula (I).

In addition in especially type (Ic) {At time of  $d=0$ ,  $B$  formula: }

【0077】

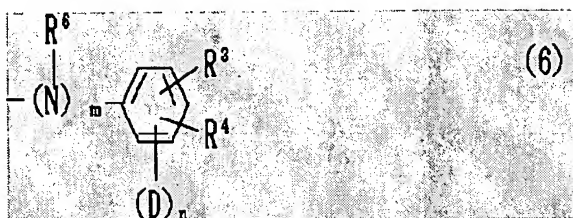
[Chemical Formula 25]

【0078】

(In Formula, as for  $m$  0, as for  $R^3$ 、 $R^6$ 、 $D$ 、 $m$  and  $n$  description above and synonymy) Or

【0079】

[Chemical Formula 26]



【0080】

(式中、 $m=0$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $D$ 、 $m$  および  $n$  は前記と同義)

で表される基]の化合物を合成するのに有利である。

合成は式(IV)で表される化合物と式(V)で表されるカルボン酸またはその反応性誘導体とを反応させる。

上記の反応における仕込み量、反応溶媒、反応温度、反応時間等の反応条件は合成法 1 に準じる。

また、 $A'$  から  $A$  への変換等も合成法 1 に準じる。

【0081】

合成法 3

【0082】

【化 27】

[0080]

(In Formula, as for  $m=0$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $D$ 、 $m$  and  $n$  description above and synonymy)

So it is profitable in order to synthesize compound of group] which is displayed.

Synthesis reacts compound which is displayed with Formula (IV) and carboxylic acid which is displayed with Formula (V) or reactive derivative.

input amount、reaction solvent、reaction temperature、reaction time or other reaction condition in above-mentioned reacting corresponds to synthetic method 1.

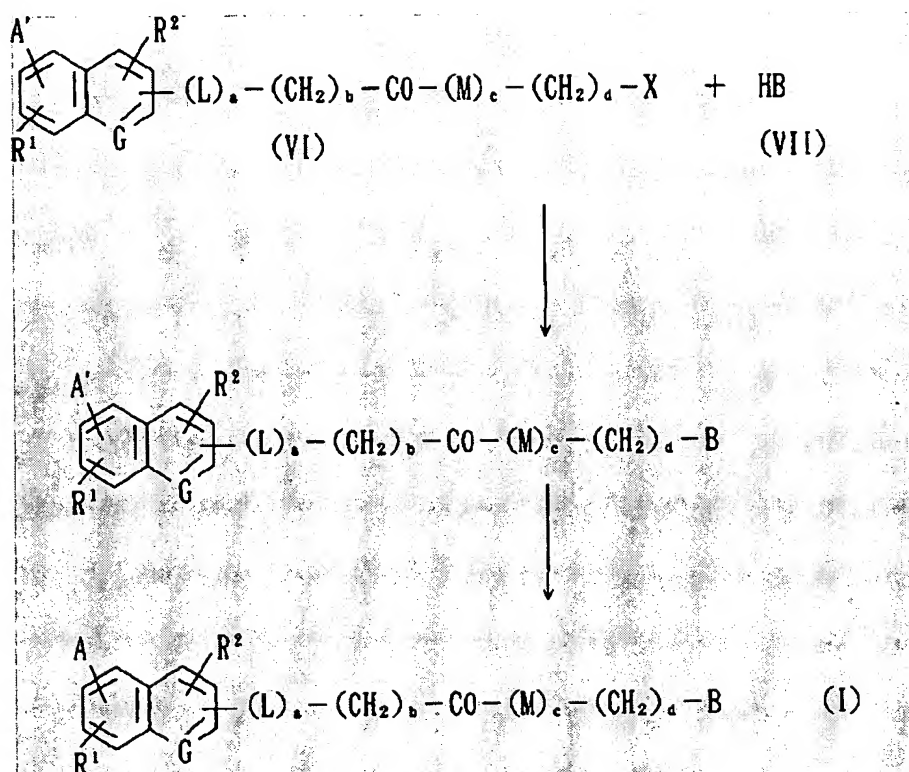
In addition, also conversion etc to  $A$  corresponds to synthetic method 1 from  $A'$ .

[0081]

synthetic method 3

[0082]

[Chemical Formula 27]



【0083】

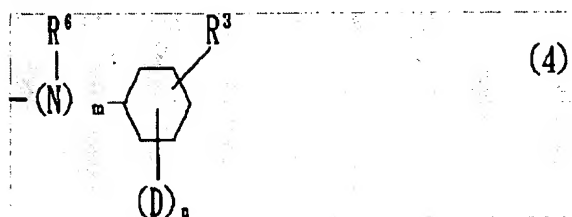
(式中、X はハロゲンを示し、A、A'、B、G、L、 $R^1$ 、 $R^2$ 、a、b、c および d は前記と同義)

【0084】

本合成法(3)は、式(I)において、 $\{d \neq 0, B \text{ が式:}\}$

【0085】

【化 28】



【0086】

(式中、m は 1、 $R^3$ 、 $R^6$ 、D および n は前記と同義)

【0083】

(In Formula, X to show halogen, as for A、A'、B、G、L、 $R^1$ 、 $R^2$ 、a、b、c and the d description above and synonymy)

【0084】

As for this synthetic method (3), in Formula (I),  $\{d \neq 0, B \text{ formula: }\}$

【0085】

【Chemical Formula 28】

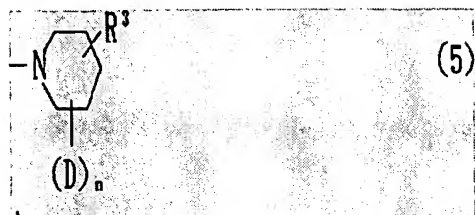
【0086】

(In Formula, as for m 1, as for  $R^3$ 、 $R^6$ 、D and n description above and synonymy)



【0087】

【化 29】



[0087]

[Chemical Formula 29]

【0088】

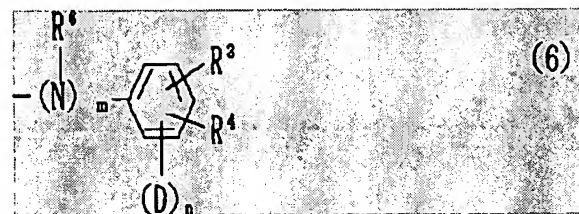
(式中、各記号は前記と同義)

[0088]

(In Formula, as for each signal description above and synonymy)

【0089】

【化 30】



[0089]

[Chemical Formula 30]

【0090】

(式中、m は 1、R³、R⁴、R⁶、D および n は前記と同義)、または

[0090]

(In Formula, as for m 1, as for R³、R⁴、R⁶、D and n description above and synonymy) Or

【0091】

【化 31】



[0091]

[Chemical Formula 31]

【0092】

(式中、各記号は前記と同義)で表される基)の化合物を合成するのに有利である。

合成は式(VI)で表されるハロゲン化合物と式(VII)で表される化合物とを反応させる。

両者の仕込み量は、通常等モルでよいが、必要に応じていずれかを他方の 1.1~3 倍用いる。

【0093】

[0092]

It is profitable in order to synthesize compound of group] which is displayed with (In Formula, as for each signal description above and synonymy).

Synthesis reacts halogen compound which is displayed with Formula (VI) and compound which is displayed with Formula (VII).

input amount of both, it is possible to be a equimole usually, but the according to need any 1.1 - 3 times of other it uses.

[0093]

反応溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ピリジン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ベンゼン、酢酸エチル、ジメトキシエタン等を用い、また、ハロゲン化水素の補足剤として、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、炭酸水素ナトリウム等を存在させるのが好ましい。

反応温度は 0~150 deg C、好ましくは常温~100 deg C で行なわれる。

また反応時間は数時間~3 日間、好ましくは一日以内で行なわれる。

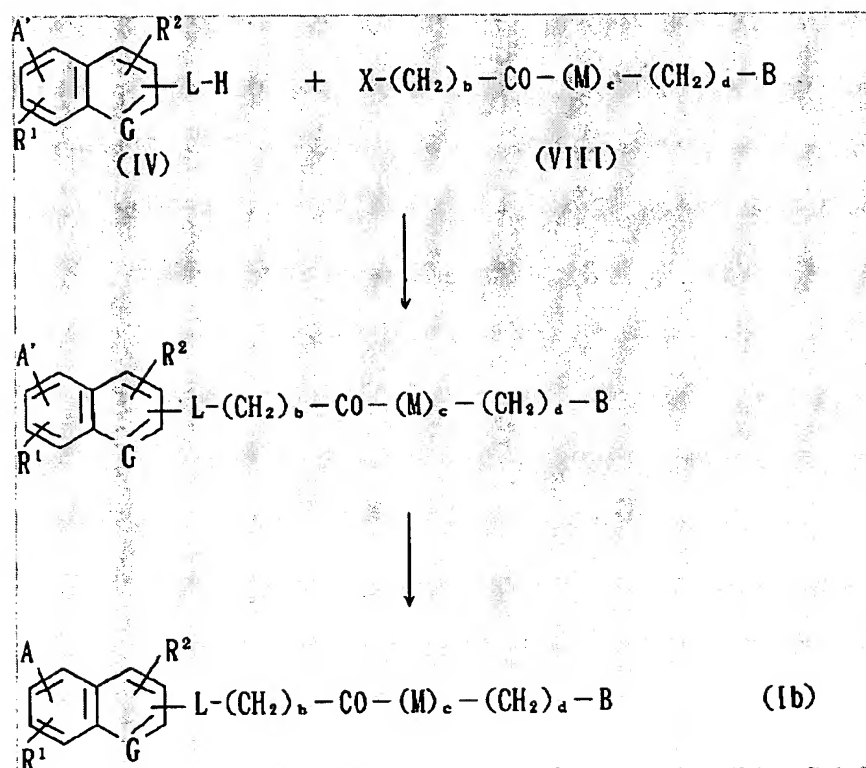
また、A' から A への変換等は合成法 1 に準じる。

【0094】

合成法 4

【0095】

【化 32】



【0096】

(式中、X はハロゲンを示し、残りの各記号は前記と同義)

As reaction solvent, making use of N, N- dimethylformamide, N, N- dimethylacetamide, dimethyl sulfoxide, pyridine, tetrahydrofuran, dioxane, benzene, ethylacetate, dimethoxyethane etc, in addition, triethylamine, pyridine, picoline, sodium hydrogen carbonate etc is desirable as trapping agent of hydrogen halide, to exist.

reaction temperature is done with 0 - 150 deg C、 preferably ambient temperature~100 deg C.

In addition reaction time is done within several hours~3-day period、 preferably one day.

In addition, conversion etc to A corresponds to synthetic method 1 from A's;

【0094】

synthetic method 4

【0095】

【Chemical Formula 32】

【0096】

(In Formula, X to show halogen, as for remaining each signal description above and synonymy)

本合成法(4)は、式(I)において(a≠0、b≠0)の化合物を合成するのに有利である。

【0097】

合成は、式(VIII)で表されるハロゲン化合物と式(IV)で表される化合物とを反応させる。

上記の反応における仕込み量、反応溶媒、反応温度、反応時間等の反応条件は合成法 3 に準じる。

また、A' から A への変換等は合成法 1 に準じる。

【0098】

一般式(I)の L または M が -NR<sup>6</sup> -を表すとき、R<sup>6</sup> が表す低級アルキルまたはアルアルキルの窒素への導入は、原料の化合物(III)または化合物(IV)の段階で、またこれらを縮合させた生成物の段階で、これらは常法に従い行うことができる。

たとえば縮合生成物中の -CONH-、-NHCO- を -CONR<sup>6</sup> -、-NR<sup>6</sup> CO- に変換するときは、水素化ナトリウムまたは水素化カリウムなどの塩基の存在下に、ハロゲン化低級アルキルまたはハロゲン化アルアルキルを反応させることで行える。

【0099】

上記合成法 1~4 で合成される具体的な化合物を以下に示すが、これらに限定されるものではない。

【0100】

合成法 1 で合成される化合物としては、以下のものが挙げられる。

化合物(1) 2-アミジノ-6-[[ (4-カルボキシシクロヘキシル)アミノカルボニル]メトキシ]ナフタレン

化合物(2) 2-アミジノ-6-[[ (4-メトキシカルボニルシクロヘキシル)アミノカルボニル]メトキシ]ナフタレン

化合物(3) 2-(N-t-ブトキシカルボニルアミジノ)-6-[[ (4-カルボキシシクロヘキシル)アミノカルボニル]メトキシ]ナフタレン

化合物(4) 2-アミジノ-6-[[ N-(4-カルボキシシクロヘキシル)-N-メチルアミノカルボニル]メトキシ]ナフタレン

化合物(5) 2-アミジノ-6-[[ (4-カルボキシピペリジン)カルボニル]メトキシ]ナフタレン

化合物(6) 2-(N-ベンジロキシカルボニルアミジノ)-6-[[ (4-カルボキシシクロヘキシル)アミノカルボニル]メトキシ]ナフタレン

This synthetic method (4) is profitable in order to synthesize compound of (a≠0, b≠0) in Formula (I).

【0097】

Synthesis reacts halogen compound which is displayed with Formula (VIII) and compound which is displayed with Formula (IV).

input amount, reaction solvent, reaction temperature, reaction time or other reaction condition in above-mentioned reacting corresponds to synthetic method 3.

In addition, conversion etc to A corresponds to synthetic method 1 from A'.

【0098】

When L or M of General Formula (I) displaying -NR<sup>6</sup> -, introduction to nitrogen of lower alkyl or aralkyl which R<sup>6</sup> displays, compound of starting material (III) or with step of compound (IV), with step of product which in addition condenses these, does these in accordance with conventional method it is possible.

When in for example condensation product -CONH-, -NHC O- converting to -CONR<sup>6</sup> -, -NR<sup>6</sup> CO-, under existing of the sodium hydride or potassium hydride or other base, halogenated lower alkyl or halogenation aralkyl can be done by fact that it reacts.

【0099】

exemplary compound which is synthesized with above-mentioned synthetic method 1~4 is shown below, but it is not something which is limited in these.

【0100】

You can list those below as compound which is synthesized with the synthetic method 1.

compound (1) 2-amidino-6- { { (4-carboxy cyclohexyl) amino carbonyl } methoxy } naphthalene

compound (2) 2-amidino-6- { { (4-methoxycarbonyl cyclohexyl) amino carbonyl } methoxy } naphthalene

compound (3) 2 - (N- t-butoxycarbonyl amidino) - 6 - { { (4-carboxy cyclohexyl) amino carbonyl } methoxy } naphthalene

compound (4) 2 -amidino-6- { { N- (4-carboxy cyclohexyl) -N- methylamino carbonyl } methoxy } naphthalene

compound (5) 2 -amidino-6- { { (4-carboxy piperidino) carbonyl } methoxy } naphthalene

compound (6) 2 - (N- benzyloxycarbonyl amidino) - 6 - { { (4-carboxy cyclohexyl) amino carbonyl } methoxy } naphthalene

ジノ)-6-[[4-(4-メトキシカルボニルピペリジノ)カルボニル]メトキシ]ナフタレン

化合物(7)2-アミジノ-5-ベンゾイル-6-[[4-(カルボキシシクロヘキシル)アミノカルボニル]メトキシ]ナフタレン

化合物(8)2-アミジノ-6-[[4-(カルボキシメチルピペリジノ)カルボニル]メトキシ]ナフタレン化合物(9)2-アミジノ-6-[[4-(4-メトキシカルボニルメチルピペリジノ)カルボニル]メトキシ]ナフタレン

化合物(10)2-アミジノ-5-[[4-(カルボキシメチルピペリジノ)カルボニル]メトキシ]ナフタレン

化合物(11)2-アミジノ-6-[[4-(カルボキシメチルピペラジノ)カルボニル]メトキシ]ナフタレン

化合物(12)2-(N-ベンジロキシカルボニルアミジノ)-6-[[4-(4-メトキシカルボニルメチルピペラジノ)カルボニル]メトキシ]ナフタレン

化合物(13)2-アミジノ-6-[[4-(4-メトキシカルボニルメチルピペラジノ)カルボニル]メトキシ]ナフタレン

化合物(14)2-アミジノ-6-[[4-(2-カルボキシエチル)シクロヘキシル]アミノカルボニル]ナフタレン

化合物(15)2-アミジノ-6-[[4-(2-エトキシカルボニルエチル)シクロヘキシル]アミノカルボニル]ナフタレン

化合物(16)2-アミジノ-6-[N-[4-(2-カルボキシエチル)シクロヘキシル]-N-メチルアミノカルボニル]ナフタレン

化合物(17)2-アミジノ-6-[[4-(カルボキシメチルシクロヘキシル)アミノカルボニル]ナフタレン化合物(18)2-アミジノ-6-[[4-(3-カルボキシプロピル)ピペリジノ]カルボニル]ナフタレン化合物(19)2-アミジノ-6-[[4-(カルボキシメトキシ)ピペリジノ]カルボニル]ナフタレン

化合物(20)2-アミジノ-6-[4-(2-カルボキシエチル)アニリノカルボニル]ナフタレン

化合物(21)2-アミジノ-6-[4-(カルボキシメトキシ)アニリノカルボニル]ナフタレン

化合物(22)2-アミジノ-6-[4-(カルボキシメトキシ)-N-メチルアニリノカルボニル]ナフタレン

化合物(23)2-アミジノ-6-[3,4-ビス(カルボキシメトキシ)アニリノカルボニル]ナフタレン

化合物(24)2-アミジノ-6-[3,4-ビス(カルボキシメトキシ)-N-メチルアニリノカルボニル]ナフタレン

化合物(25)2-アミジノ-6-[3,4-ビス(t-ブトキシカルボニルメトキシ)-N-メチルアニリノカルボニル]ナ

-methoxycarbonyl piperidino ) carbonyl } methoxy } naphthalene

compound (7) 2 -amidino-5-benzoyl-6- { {(4 -carboxy cyclohexyl ) amino carbonyl } methoxy } naphthalene

compound (8) 2 -amidino-6- { {(4 -carboxymethyl piperidino ) carbonyl } methoxy } naphthalene compound (9) 2 -amidino-6- { {(4 -methoxycarbonyl methyl piperidino ) carbonyl } methoxy } naphthalene

compound (10) 2 -amidino-5- { {(4 -carboxymethyl piperidino ) carbonyl } methoxy } naphthalene

compound (11) 2 -amidino-6- { {(4 -carboxymethyl piperazino ) carbonyl } methoxy } naphthalene

compound (12) 2 - (N- benzyloxycarbonyl amidino ) - 6 - { {(4 -methoxycarbonyl methyl piperazino ) carbonyl } methoxy } naphthalene

compound (13) 2 -amidino-6- { {(4 -methoxycarbonyl methyl piperazino ) carbonyl } methoxy } naphthalene

compound (14) 2 -amidino-6- { {(4 - (2 -carboxy ethyl ) cyclohexyl ) amino carbonyl } naphthalene

compound (15) 2 -amidino-6- { {(4 - (2 -ethoxy carbonyl ethyl ) cyclohexyl ) amino carbonyl } naphthalene

compound (16) 2 -amidino-6- { {N- { 4 - (2 -carboxy ethyl ) cyclohexyl } -N- methylamino carbonyl } naphthalene

compound (17) 2 -amidino-6- { {(4 -carboxymethyl cyclohexyl ) amino carbonyl } naphthalene compound (18) 2 -amidino-6- { {(4 - (3 -carboxy propyl ) piperidino ) carbonyl } naphthalene compound (19) 2 -amidino-6- { {(4 - (carboxy methoxy ) piperidino ) carbonyl } naphthalene

compound (20) 2 -amidino-6- { 4 - (2 -carboxy ethyl ) anilino carbonyl } naphthalene

compound (21) 2 -amidino-6- { 4 - (carboxy methoxy ) anilino carbonyl } naphthalene

compound (22) 2 -amidino-6- { 4 - (carboxy methoxy ) -N- methyl anilino carbonyl } naphthalene

compound (23) 2 -amidino-6- { 3 and 4 -bis (carboxy methoxy ) anilino carbonyl } naphthalene

compound (24) 2 -amidino-6- { 3 and 4 -bis (carboxy methoxy ) -N- methyl anilino carbonyl } naphthalene

compound (25) 2 -amidino-6- { 3 and 4 -bis (t-butoxycarbonyl methoxy ) -N- methyl anilino carbonyl } naphthalene

## フタレン

化合物(26)2-アミジノ-6-[3,4-ビス(t-ブトキシカルボニルメトキシ)アニリノカルボニル]ナフタレン

化合物(27)2-アミジノ-6-[4-(t-ブトキシカルボニルメトキシ)アニリノカルボニル]ナフタレン

化合物(28)2-(N-ベンジロキシカルボニルアミジノ)-6-[4-(カルボキシメトキシ)アニリノカルボニル]ナフタレン

化合物(29)トランス-2-アミジノ-6-[4-(カルボキシメトキシシクロヘキシル)アミノカルボニル]ナフタレン

化合物(30)トランス-2-アミジノ-6-[4-(t-ブトキシカルボニルメトキシシクロヘキシル)アミノカルボニル]ナフタレン

化合物(31)2-アミジノ-6-[4-(2-カルボキシエチル)フェノキシカルボニル]ナフタレン

化合物(32)2-アミジノ-6-[4-(カルボキシメトキシ)フェノキシカルボニル]ナフタレン

化合物(33)2-アミジノ-6-[[4-(カルボキシメトキシピペリジノ)カルボニル]メチル]ナフタレン

化合物(34)2-アミジノ-6-[[4-(t-ブトキシカルボニルメトキシピペリジノ)カルボニル]メチル]ナフタレン

化合物(35)2-(N-ベンジロキシカルボニルアミジノ)-6-[[4-(カルボキシメトキシピペリジノ)カルボニル]メチル]ナフタレン

化合物(36)2-アミジノ-6-[[4-(カルボキシメチルピペリジノ)カルボニル]メチル]ナフタレン  
化合物(37)2-アミジノ-6-[[4-(カルボキシメチルシクロヘキシル)アミノカルボニル]メチル]ナフタレン

化合物(38)2-アミジノ-6-[[4-(t-ブトキシカルボニルメチルシクロヘキシル)アミノカルボニル]メチル]ナフタレン

化合物(39)2-アミジノ-6-[[4-(カルボキシシクロヘキシル)アミノカルボニル]メチル]ナフタレン

化合物(40)2-アミジノ-6-[[4-(メトキシカルボニルシクロヘキシル)アミノカルボニル]メチル]ナフタレン

化合物(41)2-アミジノ-6-[[4-(カルボキシシクロヘキシルメチル)アミノカルボニル]メチル]ナフタレン

化合物(42)2-アミジノ-6-[2-[[4-(カルボキシシクロヘキシル)アミノカルボニル]エチル]ナフタレン

化合物(43)2-アミジノ-6-[2-[[4-(カルボキシメチル)アミノカルボニル]メチル]ナフタレン

methoxy ) -N- methyl anilino carbonyl } naphthalene

compound (26) 2 -amidino-6- {3 and 4 -bis (t-butoxycarbonyl methoxy ) anilino carbonyl } naphthalene

compound (27) 2 -amidino-6- {4 - (t-butoxycarbonyl methoxy ) anilino carbonyl } naphthalene

compound (28) 2 - (N- benzyloxycarbonyl amidino ) - 6 - {4 - (carboxy methoxy ) anilino carbonyl } naphthalene

compound (29) trans -2- amidino-6- {(4 -carboxy methoxy cyclohexyl ) amino carbonyl } naphthalene

compound (30) trans -2- amidino-6- {(4 -t-butoxycarbonyl methoxy cyclohexyl ) amino carbonyl } naphthalene

compound (31) 2 -amidino-6- {4 - (2 -carboxy ethyl ) phenoxy carbonyl } naphthalene

compound (32) 2 -amidino-6- {4 - (carboxy methoxy ) phenoxy carbonyl } naphthalene

compound (33) 2 -amidino-6- {(4 -carboxy methoxy piperidino ) carbonyl } methyl } naphthalene

compound (34) 2 -amidino-6- {(4 -t-butoxycarbonyl methoxy piperidino ) carbonyl } methyl } naphthalene

compound (35) 2 - (N- benzyloxycarbonyl amidino ) - 6 - {(4 - (carboxy methoxy piperidino ) carbonyl } methyl } naphthalene

compound (36) 2 -amidino-6- {(4 -carboxymethyl piperidino ) carbonyl } methyl } naphthalene  
compound (37) 2 -amidino-6- {(4 -carboxymethyl cyclohexyl ) amino carbonyl } methyl } naphthalene

compound (38) 2 -amidino-6- {(4 -t-butoxycarbonyl methyl cyclohexyl ) amino carbonyl } methyl } naphthalene

compound (39) 2 -amidino-6- {(4 -carboxy cyclohexyl ) amino carbonyl } methyl } naphthalene

compound (40) 2 -amidino-6- {(4 -methoxycarbonyl cyclohexyl ) amino carbonyl } methyl } naphthalene

compound (41) 2 -amidino-6- {(4 -carboxy cyclohexyl methyl ) amino carbonyl } methyl } naphthalene

compound (42) 2 -amidino-6- {2 - {(4 -carboxy cyclohexyl ) amino carbonyl } ethyl } naphthalene

compound (43) 2 -amidino-6- {2 - {(4 -carboxymethyl ) amino carbonyl } methyl } naphthalene

ルピペリジノ)カルボニル]エチル]ナフタレン

化合物(44)2-アミジノ-6-[2-[(4-カルボキシピペリジノ)カルボニル]エチル]ナフタレン

化合物(45)2-アミジノ-6-[3-[(4-カルボキシピペリジノ)カルボニル]プロピル]ナフタレン化合物(46)2-アミジノ-6-[2-[(4-カルボキシメチルピペラジノ)カルボニル]エチル]ナフタレン

化合物(47)2-[(4-カルボキシシクロヘキシル)アミノカルボニル]メトキシ]-6-グアニジノナフタレン

化合物(48)2-[4-(カルボキシメトキシ)アニリノカルボニル]-6-グアニジノナフタレン

化合物(49)2-[3,4-ビス(カルボキシメトキシ)アニリノカルボニル]-6-グアニジノナフタレン化合物(50)2-(2-アミノエチル)-6-[4-(カルボキシメトキシ)アニリノカルボニル]ナフタレン

化合物(51)2-(2-アミノエチル)-6-[3,4-ビス(カルボキシメトキシ)アニリノカルボニル]ナフタレン

化合物(52)2-(2-アミノエチル)-6-[(4-カルボキシシクロヘキシル)アミノカルボニル]メトキシ]ナフタレン

化合物(53)トランス-6-アミジノ-2-[(4-(2-カルボキシエチル)シクロヘキシル)アミノカルボニル]キノリン

化合物(54)トランス-6-アミジノ-2-[(4-(2-エトキシカルボニルエチル)シクロヘキシル)アミノカルボニル]キノリン

化合物(55)トランス-7-アミジノ-2-[(4-(2-カルボキシエチル)シクロヘキシル)アミノカルボニル]キノリン

化合物(56)トランス-7-アミジノ-2-[(4-(2-エトキシカルボニルエチル)シクロヘキシル)アミノカルボニル]キノリン

化合物(57)6-アミジノ-2-[4-(カルボキシメトキシ)アニリノカルボニル]キノリン

化合物(58)7-アミジノ-2-[4-(カルボキシメトキシ)アニリノカルボニル]キノリン

化合物(59)6-アミジノ-2-[4-(2-カルボキシエチル)フェノキシカルボニル]キノリン

化合物(60)6-アミジノ-2-[4-(2-カルボキシエチル)アニリノカルボニル]キノリン

化合物(61)7-アミジノ-2-[4-(2-カルボキシエチル)アニリノカルボニル]キノリン

化合物(62)6-アミジノ-2-[3,4-ビス(カルボキシメ

piperidino) carbonyl } ethyl } naphthalene

compound (44) 2 -amidino-6- {2 - {(4 -carboxy piperidino) carbonyl } ethyl } naphthalene

compound (45) 2 -amidino-6- {3 - {(4 -carboxy piperidino) carbonyl } propyl } naphthalene compound (46) 2 -amidino-6- {2 - {(4 -carboxymethyl piperazino) carbonyl } ethyl } naphthalene

compound (47) 2 - {(4 -carboxy cyclohexyl) amino carbonyl } methoxy } - 6 -guanidino naphthalene

compound (48) 2 - {4 - (carboxy methoxy) anilino carbonyl } - 6 -guanidino naphthalene

compound (49) 2 - {3 and 4 -bis (carboxy methoxy) anilino carbonyl } - 6 -guanidino naphthalene compound (50) 2 - (2 -aminoethyl) - 6 - {4 - (carboxy methoxy) anilino carbonyl } naphthalene

compound (51) 2 - (2 -aminoethyl) - 6 - {3 and 4 -bis (carboxy methoxy) anilino carbonyl } naphthalene

compound (52) 2 - (2 -aminoethyl) - 6 - {(4 -carboxy cyclohexyl) amino carbonyl } methoxy } naphthalene

compound (53) trans-6-amidino -2- {(4 - (2 -carboxy ethyl) cyclohexyl) amino carbonyl } quinoline

compound (54) trans-6-amidino -2- {(4 - (2 -ethoxy carbonyl ethyl) cyclohexyl) amino carbonyl } quinoline

compound (55) trans-7-amidino -2- {(4 - (2 -carboxy ethyl) cyclohexyl) amino carbonyl } quinoline

compound (56) trans-7-amidino -2- {(4 - (2 -ethoxy carbonyl ethyl) cyclohexyl) amino carbonyl } quinoline

compound (57) 6 -amidino -2- {4 - (carboxy methoxy) anilino carbonyl } quinoline

compound (58) 7 -amidino -2- {4 - (carboxy methoxy) anilino carbonyl } quinoline

compound (59) 6 -amidino -2- {4 - (2 -carboxy ethyl) phenoxy carbonyl } quinoline

compound (60) 6 -amidino -2- {4 - (2 -carboxy ethyl) anilino carbonyl } quinoline

compound (61) 7 -amidino -2- {4 - (2 -carboxy ethyl) anilino carbonyl } quinoline

compound (62) 6 -amidino -2- {3 and 4 -bis (carboxy

トキシ)アニリノカルボニル]キノリン

化合物(63)トランス-6-アミジノ-2-[(4-カルボキシメトキシシクロヘキシル)アミノカルボニル]キノリン

化合物(64)トランス-6-アミジノ-2-[(4-*t*-ブトキシカルボニルメトキシシクロヘキシル)アミノカルボニル]キノリン

化合物(65)トランス-7-アミジノ-2-[(4-カルボキシメトキシシクロヘキシル)アミノカルボニル]キノリン

化合物(66)トランス-7-アミジノ-2-[(4-*t*-ブトキシカルボニルメトキシシクロヘキシル)アミノカルボニル]キノリン

[0101]

合成法 2 で合成される化合物としては、以下のものが挙げられる。

化合物(67)2-アミジノ-6-[4-(カルボキシメトキシ)ベンゾイルオキシ]ナフタレン

化合物(68)2-アミジノ-6-[4-(メトキシカルボニルメトキシ)ベンゾイルオキシ]ナフタレン

化合物(69)2-アミジノ-6-[4-(*t*-ブトキシカルボニルメトキシ)ベンゾイルオキシ]ナフタレン化合物(70)2-アミジノ-6-[4-(ベンジルオキシカルボニルメトキシ)ベンゾイルオキシ]ナフタレン

化合物(71)2-(*N*-ベンジルオキシカルボニルアミジノ)-6-[4-(カルボキシメトキシ)ベンゾイルオキシ]ナフタレン

化合物(72)2-アミジノ-6-[3,4-ビス(カルボキシメトキシ)ベンゾイルオキシ]ナフタレン

化合物(73)2-アミジノ-5-ブロム-6-[4-(カルボキシメトキシ)ベンゾイルオキシ]ナフタレン化合物(74)2-アミジノ-6-[4-(カルボキシメトキシ)ベンゾイルアミノ]ナフタレン

化合物(75)2-アミジノ-6-[4-(カルボキシメトキシ)ベンゾイル-*N*-メチルアミノ]ナフタレン化合物(76)2-アミジノ-6-[4-(メトキシカルボニルメトキシ)ベンゾイル-*N*-メチルアミノ]ナフタレン

化合物(77)2-アミジノ-6-[4-(*t*-ブトキシカルボニルメトキシ)ベンゾイル-*N*-メチルアミノ]ナフタレン

化合物(78)2-アミジノ-6-[4-(カルボキシメトキシ)ベンゾイル-*N*-ベンジルアミノ]ナフタレン

化合物(79)2-アミジノ-6-[4-(メトキシカルボニルメトキシ)ベンゾイル-*N*-ベンジルアミノ]ナフタレン

methoxy ) anilino carbonyl } quinoline

compound (63) trans-6-amidino -2- {(4 -carboxy methoxy cyclohexyl ) amino carbonyl } quinoline

compound (64) trans-6-amidino -2- {(4 -*t*-butoxycarbonyl methoxy cyclohexyl ) amino carbonyl } quinoline

compound (65) trans-7-amidino -2- {(4 -carboxy methoxy cyclohexyl ) amino carbonyl } quinoline

compound (66) trans-7-amidino -2- {(4 -*t*-butoxycarbonyl methoxy cyclohexyl ) amino carbonyl } quinoline

[0101]

You can list those below as compound which is synthesized with the synthetic method 2.

compound (67) 2 -amidino-6- {4 - (carboxy methoxy ) benzoyl oxy } naphthalene

compound (68) 2 -amidino-6- {4 - (methoxycarbonyl methoxy ) benzoyl oxy } naphthalene

compound (69) 2 -amidino-6- {4 - (*t*-butoxycarbonyl methoxy ) benzoyl oxy } naphthalene compound (70) 2 -amidino-6- {4 - (benzyloxycarbonyl methoxy ) benzoyl oxy } naphthalene

compound (71) 2 - (*N*- benzyloxycarbonyl amidino ) - 6 - {4 - (carboxy methoxy ) benzoyl oxy } naphthalene

compound (72) 2 -amidino-6- {3 and 4 -bis (carboxy methoxy ) benzoyl oxy } naphthalene

compound (73) 2 -amidino-5-bromo-6- {4 - (carboxy methoxy ) benzoyl oxy } naphthalene compound (74) 2 -amidino-6- {4 - (carboxy methoxy ) benzoyl amino } naphthalene

compound (75) 2 -amidino-6- {4 - (carboxy methoxy ) benzoyl-*N*- methylamino } naphthalene compound (76) 2 -amidino-6- {4 - (methoxycarbonyl methoxy ) benzoyl-*N*- methylamino } naphthalene

compound (77) 2 -amidino-6- {4 - (*t*-butoxycarbonyl methoxy ) benzoyl-*N*- methylamino } naphthalene

compound (78) 2 -amidino-6- {4 - (carboxy methoxy ) benzoyl-*N*- benzylamino } naphthalene

compound (79) 2 -amidino-6- {4 - (methoxycarbonyl methoxy ) benzoyl-*N*- benzylamino } naphthalene

ン

化合物(80)2-アミノ-6-[4-(メトキシカルボニル  
メトキシ)ベンゾイルアミノ]ナフタレン

化合物(81)2-アミノ-6-[4-(t-ブトキシカルボニル  
メトキシ)ベンゾイルアミノ]ナフタレン化合物  
(82)2-アミノ-6-[4-(ベンジルオキシカルボニル  
メトキシ)ベンゾイルアミノ]ナフタレン

化合物(83)2-(N-ベンジルオキシカルボニルアミ  
ジノ)-6-[4-(カルボキシメトキシ)ベンゾイルアミ  
ノ]ナフタレン

化合物(84)2-(N-t-ブトキシカルボニルアミジ  
ノ)-6-[4-(カルボキシメトキシ)ベンゾイルアミノ]  
ナフタレン

化合物(85)2-アミノ-6-[4-(2-カルボキシエチ  
ル)ベンゾイルアミノ]ナフタレン

化合物(86)2-アミノ-5-ブロム-6-[4-(カルボキ  
シメトキシ)ベンゾイルアミノ]ナフタレン化合物  
(87)2-アミノ-5-ベンゾイル-6-[4-(カルボキシメ  
トキシ)ベンゾイルアミノ]ナフタレン

化合物(88)2-アミノ-6-[4-(カルボキシメトキシ)  
ベンゾイルアミノ]-5-ヘキサノイルナフタレン

化合物(89)2-アミノ-6-[3,4-ビス(カルボキシメ  
トキシ)ベンゾイルアミノ]ナフタレン

化合物(90)2-アミノ-6-[3,4-ビス(カルボキシメ  
トキシ)ベンゾイル-N-メチルアミノ]ナフタレン

化合物(91)2-アミノ-6-[3,4-ビス(t-ブトキシカル  
ボニルメトキシ)ベンゾイル-N-メチルアミノ]ナフ  
タレン

化合物(92)2-アミノ-6-[3,4-ビス(メトキシカル  
ボニルメトキシ)ベンゾイルアミノ]ナフタレン

化合物(93)2-アミノ-6-[3,4-ビス(t-ブトキシカル  
ボニルメトキシ)ベンゾイルアミノ]ナフタレン

化合物(94)2-(N-ベンジルオキシカルボニルアミ  
ジノ)-6-[3,4-ビス(カルボキシメトキシ)ベンゾイル  
アミノ]ナフタレン

化合物(95)2-アミノ-6-[4-(カルボキシメチルア  
ミノ)ベンゾイルアミノ]ナフタレン

化合物(96)2-[4-(カルボキシメトキシ)ベンゾイル  
オキシ]-6-グアニジノナフタレン

化合物(97)2-[4-(カルボキシメトキシ)ベンゾイル  
アミノ]-6-グアニジノナフタレン

化合物(98)2-[3,4-ビス(カルボキシメトキシ)ベン  
ゾイルアミノ]-6-グアニジノナフタレン

compound (80) 2-amidino-6- {4 - (methoxycarbonyl  
methoxy ) benzoyl amino } naphthalene

compound (81) 2-amidino-6- {4 - (t-butoxycarbonyl  
methoxy ) benzoyl amino } naphthalene compound (82) 2  
-amidino-6- {4 - (benzyloxycarbonyl methoxy ) benzoyl  
amino } naphthalene

compound (83) 2 - (N- benzyloxycarbonyl amidino ) - 6 - {4 -  
(carboxy methoxy ) benzoyl amino } naphthalene

compound (84) 2 - (N- t-butoxycarbonyl amidino ) - 6 - {4 -  
(carboxy methoxy ) benzoyl amino } naphthalene

compound (85) 2-amidino-6- {4 - (2-carboxy ethyl ) benzoyl  
amino } naphthalene

compound (86) 2-amidino-5-bromo-6- {4 - (carboxy  
methoxy ) benzoyl amino } naphthalene compound (87) 2  
-amidino-5-benzoyl-6- {4 - (carboxy methoxy ) benzoyl  
amino } naphthalene

compound (88) 2-amidino-6- {4 - (carboxy methoxy )  
benzoyl amino } - 5 -hexanoyl naphthalene

compound (89) 2-amidino-6- {3 and 4-bis (carboxy  
methoxy ) benzoyl amino } naphthalene

compound (90) 2-amidino-6- {3 and 4-bis (carboxy  
methoxy ) benzoyl-N- methylamino } naphthalene

compound (91) 2-amidino-6- {3 and 4-bis (t-butoxycarbonyl  
methoxy ) benzoyl-N- methylamino } naphthalene

compound (92) 2-amidino-6- {3 and 4-bis (methoxycarbonyl  
methoxy ) benzoyl amino } naphthalene

compound (93) 2-amidino-6- {3 and 4-bis (t-butoxycarbonyl  
methoxy ) benzoyl amino } naphthalene

compound (94) 2 - (N- benzyloxycarbonyl amidino ) - 6 - {3  
and 4-bis (carboxy methoxy ) benzoyl amino } naphthalene

compound (95) 2-amidino-6- {4 - (carboxymethyl amino)  
benzoyl amino } naphthalene

compound (96) 2 - {4 - (carboxy methoxy ) benzoyl oxy } - 6  
-guanidino naphthalene

compound (97) 2 - {4 - (carboxy methoxy ) benzoyl amino } -  
6 -guanidino naphthalene

compound (98) 2 - {3 and 4-bis (carboxy methoxy ) benzoyl  
amino } - 6 -guanidino naphthalene



化合物(99)2-(2-アミノエチル)-6-[4-(カルボキシメトキシ)ベンゾイルアミノ]ナフタレン化合物  
(100)2-(2-アミノエチル)-6-[3,4-ビス(カルボキシメトキシ)ベンゾイルアミノ]ナフタレン

化合物(101)2-アミノメチル-6-[4-(カルボキシメトキシ)ベンゾイルオキシ]ナフタレン

化合物(102)2-アミノメチル-6-[4-(カルボキシメトキシ)ベンゾイルアミノ]ナフタレン

化合物(103)2-(2-アミノエチル)-6-[4-(カルボキシメトキシ)ベンゾイルオキシ]ナフタレン

#### [0102]

合成法 3 で合成される化合物としては、以下のものが挙げられる。

化合物(104)2-アミジノ-6-[(4-カルボキシシクロヘキシル)アミノメチル]カルボニルアミノ]ナフタレン

化合物(105)2-アミジノ-6-[(4-カルボキシメチルピペリジノメチル)カルボニルアミノ]ナフタレン

なおこれらの化合物は合成法 2 によっても得ることができる。

#### [0103]

合成法 4 で合成される化合物としては、以下のものが挙げられる。

化合物(106)2-アミジノ-6-[(4-カルボキシシクロヘキシル)アミノカルボニル]メチルアミノ]ナフタレン

化合物(107)2-アミジノ-6-[(4-カルボキシメチルピペリジノ)カルボニル]メチルアミノ]ナフタレン

化合物(108)2-アミジノ-6-[(4-t-ブトキシカルボニルメチルピペリジノ)カルボニル]メチルアミノ]ナフタレン

なおこれらの化合物は合成法 1 によっても得ることができる。

#### [0104]

かくして合成される本発明の化合物(I)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、抽出、クロマトグラフィー、再沈殿、再結晶等の手段を適宜施すことにより任意の純度のものとして採取できる。

また、当該化合物(I)の薬理学的に許容されうる塩も、公知の方法により合成できる。

compound (99) 2 - (2 -aminoethyl) - 6 - {4 - (carboxy methoxy) benzoyl amino } naphthalene compound (100) 2 - (2 -aminoethyl) - 6 - {3 and 4 -bis (carboxy methoxy) benzoyl amino } naphthalene

compound (101) 2 -aminomethyl-6- {4 - (carboxy methoxy) benzoyl oxy } naphthalene

compound (102) 2 -aminomethyl-6- {4 - (carboxy methoxy) benzoyl amino } naphthalene

compound (103) 2 - (2 -aminoethyl) - 6 - {4 - (carboxy methoxy) benzoyl oxy } naphthalene

#### [0102]

You can list those below as compound which is synthesized with the synthetic method 3.

compound (104) 2 -amidino-6- { {(4 -carboxy cyclohexyl) aminomethyl } carbonyl amino } naphthalene

compound (105) 2 -amidino-6- { {(4 -carboxymethyl piperidino methyl) carbonyl amino } naphthalene

Furthermore, it can acquire these compound even with synthetic method 2 .

#### [0103]

You can list those below as compound which is synthesized with the synthetic method 4.

compound (106) 2 -amidino-6- { {(4 -carboxy cyclohexyl) amino carbonyl } methylamino } naphthalene

compound (107) 2 -amidino-6- { {(4 -carboxymethyl piperidino) carbonyl } methylamino } naphthalene

compound (108) 2 -amidino-6- { {(4 -t-butoxycarbonyl methyl piperidino) carbonyl } methylamino } naphthalene

Furthermore, it can acquire these compound even with synthetic method 1 .

#### [0104]

It can recover compound (I) of this invention which is synthesized in this way, by as needed administering separation and purification means. for example concentration, extraction and chromatography, reprecipitate, recrystallization or other means of public knowledge as those of purity of option.

In addition, it can synthesize also salt which can be allowed in pharmacological of this said compound (I), with known method .

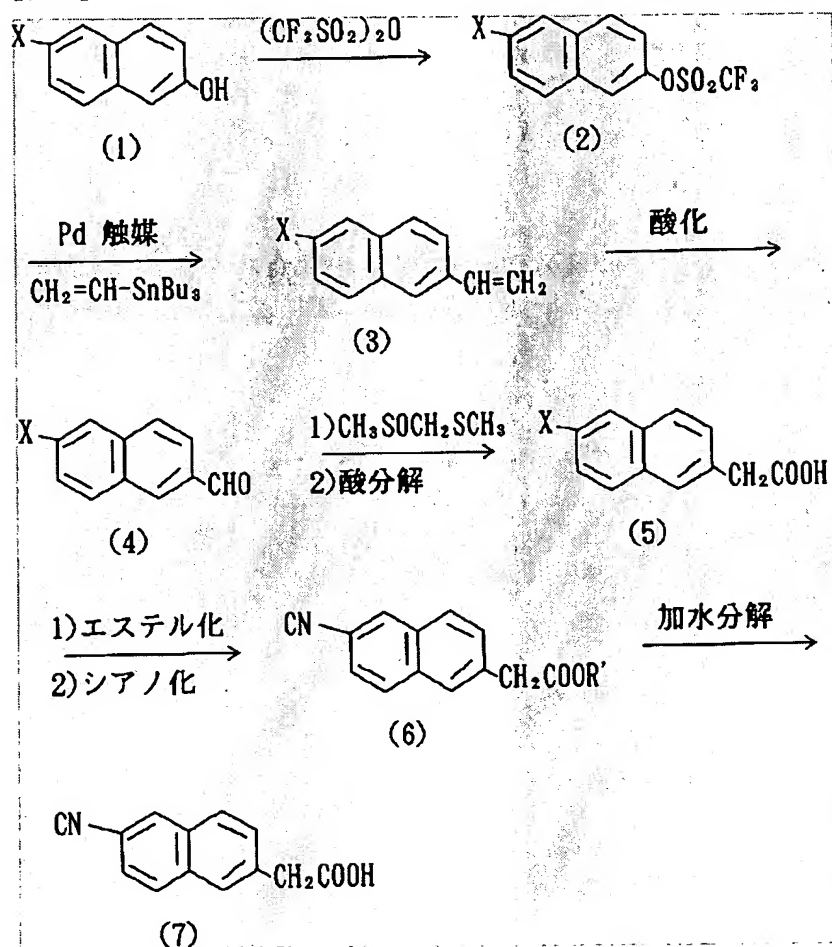
[0105]

本発明の化合物(I)を合成するための有用な原料化合物は、各種の方法によって合成することができる。

一般式(I)におけるGが炭素(=CH-)を示すナフタレン系の原料化合物の代表例を下記の反応工程で示す。

[0106]

[化 33]



[0107]

(式中、R' は低級アルキル基、X はハロゲンを示す。)

[0108]

化合物(1)から化合物(3)への変換は、Stilleらの

[0105]

It can synthesize useful starting material compound in order to synthesize compound (I) of the this invention, with various method.

representative example of starting material compound of naphthalene type where G in General Formula (I) shows carbon (=CH-) is shown with below-mentioned reaction process.

[0106]

[Chemical Formula 33]

[0107]

(In Formula, as for R' as for lower alkyl group, X halogen is shown.)

[0108]

It converts to compound (3) from compound (1), passing by

方法(J. Am. Chem. Soc. 1987, Vol. 109, 5478)に従い、化合物(2)を経て行なうことができる。

化合物(3)の化合物(4)への酸化には、通常、オゾノリシス(Russ. Chem.Rev. 1981, Vol. 50, 636)、Lemieux-Johnson 酸化(J. Org. Chem. 1956, Vol. 21, 478; J. Am. Chem. Soc. 1986, Vol. 108, 4149 等)および過よ素酸ナトリウムを共酸化剤に用いたルテニウム酸化(J. Org. Chem. 1986, Vol. 51, 3247; J. Org. Chem. 1987, Vol. 52, 2875)等が用いられる。

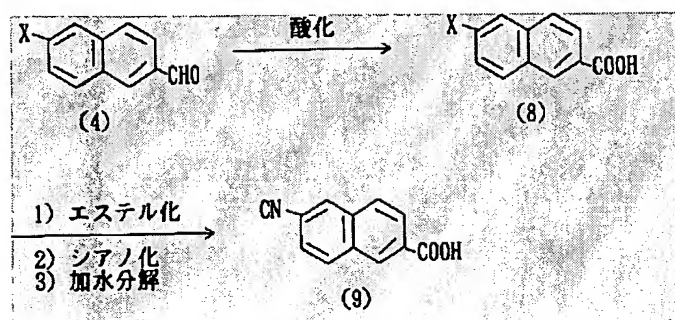
化合物(4)をメチルメチルスルフィニルメチルスルフィドと縮合させた後、酸加水分解すること(Ogura ら、Bull. Chem. Soc. Jpn. 1979, Vol. 52, 2013 )により化合物(5)を得ることができる。

化合物(5)を通常の条件でエステル化し、得られたエステル体を 1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、N-メチル-2-ピロリドン、N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中で、シアニ化第一銅と、100~150 deg C で反応させることで化合物(6)へ誘導することができる。

化合物(6)のエステルを通常の条件で加水分解すると対応するカルボン酸(7)を得ることができる。

[0109]

[化 34]



[0110]

(式中、X は前記と同義)

[0111]

化合物(4)の化合物(8)への酸化には、基質がその酸化剤により分解されない限りいかなる酸化

compound (2) in accordance with method (Journal of the American Chemical Society (0002 - 7863, JACSAT ) 1987, Vol. 109, 5478 ) of Stille and others, it is possible .

Usually, オゾノ lysis (Russ. Chemical Reviews 1981, Vol. 50, 636 ), Lemieux-Johnson oxidation (Journal of Organic Chemistry (0022 - 3263, JOCEAH ) 1956, Vol. 21, 478; Journal of the American Chemical Society (0002 - 7863, JACSAT ) 1986, Vol. 108, 4149 etc) and it can use to oxidation to compound (4) of compound (3), ruthenium oxidation (Journal of Organic Chemistry (0022 - 3263, JOCEAH ) 1986, Vol. 51, 3247; Journal of Organic Chemistry (0022 - 3263, JOCEAH ) 1987, Vol. 52, 2875 ) etc which uses periodic acid acid sodium for cooxidation medicine.

compound (5) can be acquired compound (4) after methyl methyl sulfinyl methyl sulfide and condensation, with thing (Ogura and others and Bulletin of the Chemical Society of Japan (0009 - 2673, BCSJA ) 1979, Vol. 52, 2013 ) which acid hydrolysis is done.

compound (5) esterification is done with conventional condition, ester which is acquired 1 and 3 -dimethyl -2-imidazolidinone, N- methyl -2- pyrrolidone, N, N- dimethylformamide or other solvent among them, by fact that it reacts with cuprous cyanide and 100 - 150 deg C can be induced to compound (6).

When ester of compound (6) hydrolysis is done with conventional condition, the carboxylic acid (7) which corresponds can be acquired.

[0109]

[Chemical Formula 34]

[0110]

(In Formula, as for X description above and synonymy)

[0111]

If substrate it is not disassembled to oxidation to compound (8) of compound (4), by oxidant , you can use any oxidation

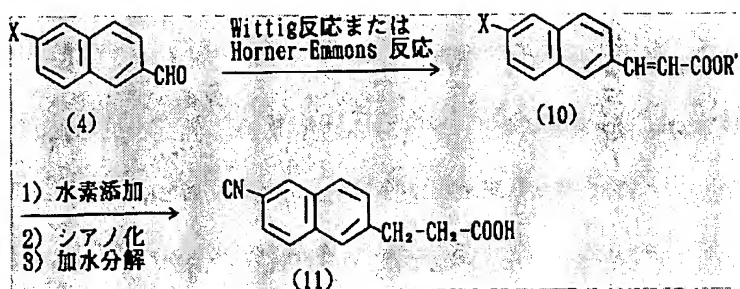
法でも用いることができる。

好ましくは、Jones 酸化(J.Chem. Soc. 1953, 2548 等)、過マンガン酸カリウムによる酸化(Organic Syntheses Col. Vol. II, 1943, 538 等)および亜塩素酸ナトリウムによる酸化(Tetrahedron 1981, Vol. 37, 2091 等)が挙げられる。

化合物(8)は先に述べた方法により化合物(9)へと導かれる。

[0112]

【化 35】



[0113]

(式中、各記号は前記と同義)

[0114]

化合物(4)から化合物(10)への変換には、通常の条件による Wittig 反応(Organic Reactions Vol. 14, 270)または Horner-Emmons 反応(Organic Reactions Vol. 25, 73 )により行なわれる。

化合物(10)に通常の条件で水素添加した後、先に述べた方法によるシアノ化およびエステル加水分解を経て、化合物(11)が合成される。

[0115]

一般式(I)における G が窒素(=N-)を示すキノリン系の原料化合物の代表例を下記の反応工程で示す。

[0116]

【化 36】

method.

preferably, Jones oxidation (Journal of the Chemical Society (JCSIA ) 1953 and 2548 etc), with potassium permanganate oxidation (Organic Syntheses Co I. Vol. II, 1943, 538 etc) and you can list oxidation (Tetrahedron (0040 - 4020, TETRAB ) 1981, Vol. 37, 2091 etc) with chlorous acid sodium.

compound (8) is led to with compound (9) by method which is expressed before.

[0112]

[Chemical Formula 35]

[0113]

(In Formula, as for each signal description above and synonymy)

[0114]

From compound (4) in conversion to compound (10), it is done with the conventional condition Wittig reaction (Organic Reactions Vol. 14, 270 ) or by Horner-Emm ons reaction (Organic Reactions Vol. 25, 73 ).

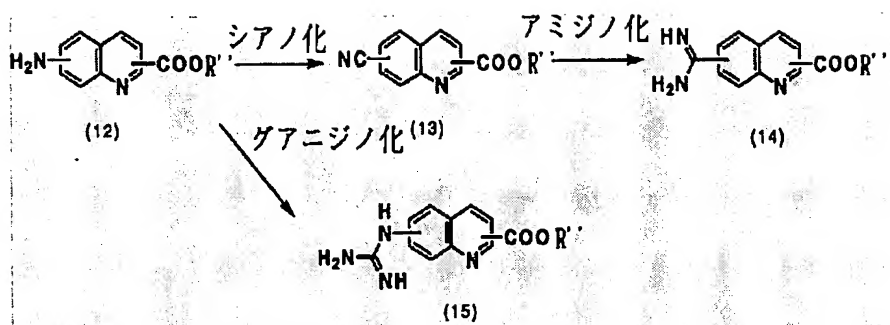
To compound (10) with conventional condition hydrogenated after doing, passing by the cyanation and ester hydrolysis with method which is expressed before, the compound (11) is synthesized.

[0115]

representative example of starting material compound of quinoline where G in General Formula (I )shows nitrogen (=N- ) is shown with below-mentioned reaction process.

[0116]

[Chemical Formula 36]



【0117】

(式中、R'は水素または低級アルキル基を示す)

【0118】

化合物(12)から化合物(13)へのシアノ化は先に述べた Sandmeyer 反応である。

化合物(13)から化合物(14)へのアミジノ化、化合物(12)から化合物(15)へのグアニジノ化も先に述べたと同様の方法で行うことができる。

【0119】

本発明の化合物(I)およびその薬理学的に許容されうる塩は優れた GPIIb/IIIa 拮抗作用を有する。

【0120】

また、哺乳動物(例えば、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ)に対して毒性が低く、さらに経口投与が可能で、血中寿命が長く、出血時間の延長等の副作用が少ない。

【0121】

したがって、化合物(I)およびその薬理学的に許容されうる塩は、糖蛋白 GPIIb/IIIa 拮抗剤であり、それらは、血小板の血栓の形成を防止し、そして疾患、例えば、血栓症、発作、心不全、炎症および動脈硬化症の制御または予防において使用することができる。

具体的には疾患として、例えば、虚血性心疾患〔狭心症(不安定、労作性)、心筋梗塞、PTCA(経皮的経管的冠動脈拡張術)術後〕、脳血管障害〔TIA(一過性脳虚血発作)、脳梗塞(血栓、塞栓)、クモ膜下出血(血管攣縮)、心・血管外科〔弁置換術、A-C バイパス(冠動脈バイパス手術後グラフト閉塞予防)、血行再建術、動静脈シャント、末梢動脈閉塞(ASO(閉塞性動脈硬化症)、Burger 病)、深部静脈血栓、動脈管依存性

【0117】

(In Formula, R' shows hydrogen or lower alkyl group.)

【0118】

cyanation to compound (13) is Sandmeyer reaction which is expressed before from compound (12).

That from compound (13) you expressed also guanidino conversion to the compound (15) before from amidino conversion and compound (12) to compound (14), it does with similar method, it is possible.

【0119】

compound of this invention (I) and salt which can be allowed in its pharmacological has GPIIb/IIIa antagonist action which is superior.

【0120】

In addition, toxicity is low vis-a-vis mammal (for example human, mouse, rat, rabbit, dog, cat), furthermore the oral dosage being possible, blood lifetime is long, extended or other side effect of bleeding time is little.

【0121】

Therefore, compound (I) and as for salt which can be allowed in its pharmacological, with sugar protein GPIIb/IIIa antagonist, as for those, it can prevent formation of thrombus of blood platelet, it can use and in control or prevention of disorder, for example thrombosis, seizure, heart failure, inflammation and arteriosclerosis.

Concrete as disorder, for example coronary artery disease {angina pectoris (unstable, exertion characteristic), myocardial infarct, PTCA (percutaneous warp tube coronary artery extended technique) post-surgery}, cerebral blood vessel disorder {TIA (transient ischemic attack), cerebral infarction (thrombus, emboli), subarachnoid hemorrhage (angiospasm), heart blood vessel surgery {valve substitution technique, A-C bypass (graft plugging prevention after coronary artery bypass surgery), blood circulation

先天性心疾患]、呼吸器疾患[肺塞栓、気管支喘息、肺水腫、ARDS(成人呼吸窮迫症候群)、肺高血圧症]、腎疾患[ネフローゼ症候群、糸球体腎炎]、膠原病[SLE(全身性エリテマトーデス)、RA(慢性関節リウマチ)、PSS(全身性強皮症)(Raynaud 現象)]、人工臓器[人工心肺、人工透析]、その他[本態性血小板血症、TTP(血栓性血小板減少性紫斑病)(HUS(溶血性尿毒症候群))、DIC(播種性血管内血液凝固症候群)、川崎病、糖尿病、臓器移植、動脈硬化、振動病、ショック、子宮収縮、消化性潰瘍、t-PA(組織プラスミノゲン活性化因子)の効果増強、子癇]等が挙げられる。]

【0122】

さらに、当該化合物(I)およびその薬理学的に許容されうる塩は、腫瘍細胞の転移を阻害する。

また、創傷の治療を促進する。

また、骨の劣化を予防するので、オステオポロシスの処置において使用することができる。

【0123】

本発明の化合物(I)およびその薬理学的に許容されうる塩の GPIIb/IIIa 拮抗作用は、例えば、血小板の ADP(アデノシン-5'-ニリン酸)凝集抑制活性、血小板へのフィブリノーゲンの結合阻害活性を測定することにより明らかにされる。

【0124】

本発明の化合物(I)またはその薬理学的に許容されうる塩を上記医薬品として用いる場合、薬理学的に許容されうる担体、賦形剤、希釈剤等の添加剤を適宜、製薬上必要な量で混合し、粉末、顆粒、錠剤、カプセル剤、注射剤、軟膏、クリーム等の態様で医薬組成物とし、経口、非経口的に投与することができる。

上記製剤中には化合物(I)またはその薬理学的に許容されうる塩を有効量配合する。

【0125】

当該化合物(I)およびその薬理学的に許容されうる塩の投与量は、投与ルート、患者の症状、

reconstruction、arteriovenous shunt、peripheral artery plugging (ASO (arteriosclerosis obliterans ), Burger illness), deep part venous blood plug, artery tube dependency congenital heart disease }, the respiratory disease {pulmonary embolus、 bronchial asthma、 lung edema、 ARDS (adult respiratory distress syndrome ), pulmonary hypertension }, kidney disease {nephrotic syndrome、 glomerular nephritis }, collagen disease {SLE (systemic erythematodes ), RA (chronic rheumatoid arthritis ), PSS (systemic scleroderma ) (Raynaud phenomena )}, artificial organ {artificial heart lung、 artificial dialysis }, in addition you can list {essential blood platelet blood symptom, TTP (thrombogenicity purpura thrombocytopenica ) (HU.S. Patent (hemolysis characteristic urinemias group)), DIC (seeding characteristic intravascular blood coagulation syndrome ), Kawasaki disease、 diabetes、 organ transplant、 arteriosclerosis、 vibrating illness、 shock、 uterus contraction、 effective reinforcement and eclampsia of peptic ulcer、 t-PA (tissue plasminogen activator )} etc. }

【0122】

Furthermore, this said compound (I ) and transfer of tumor cell inhibition it does salt which can be allowed in its pharmacological.

In addition, treatment of wound is promoted.

In addition, because it deteriorates bone prevention, you can use in treatment of male テオボ low cis.

【0123】

compound of this invention (I ) and GPIIb/IIIa antagonist action of salt which can be allowed in its pharmacological makes clear ADP (adenosine-5'-diphosphate ) coagulation suppression activity of for example blood platelet, by measuring binding inhibition of fibrinogen to blood platelet.

【0124】

When compound of this invention (I ) or salt which can be allowed in pharmacological it uses, as above-mentioned medical drug as needed, it mixes carrier、 vehicle、 diluent or other additive which can be allowed in pharmacological with necessary quantity on medicine manufacture, makes medicine composition with powder、 granule、 tablets、 capsules、 injectable、 ointment、 cream or other embodiment, can prescribe to oral、 parenteral.

compound (I ) or salt which can be allowed in pharmacological effective amount is combined in above-mentioned formulation.

【0125】

this said compound (I ) and dose of salt which can be allowed in its pharmacological differs even in disease、 body weight

体重あるいは年齢等によっても異なり、投与目的に応じて適宜設定することができるが、通常、成人に経口投与する場合、0.01~1000mg/kg 体重/日、好ましくは 0.05~500mg/kg 体重/日を、1日 1~数回に分けて投与するのが好ましい。

当該化合物(I)において、A で表される基はアミノ保護基をもつものまたはもたないもの、B で表される基は遊離のカルボキシル基をもつものまたはそのエステル基をもつものであるが、上記基は、効力、効力の持続性、毒性、溶解性、安定性、吸収性等を考慮し、投与の形態、疾患の種類、治療の目的等に応じて、適宜選択され、いずれも有用な糖蛋白 GPIIb/IIIa 拮抗剤となる。

【0126】

#### 実験例 1

#### ヒト血小板の ADP 凝集の抑制活性の測定

健康人より 0.38%クエン酸ナトリウムの存在下で採取した血液より、遠心法により多血小板血漿を調製し、測定に使用した。

多血小板血漿に試験薬剤を添加して 2 分後に一次凝集のみが観察される濃度の ADP(アデノシン-5'-ニリン酸)を 1~5  $\mu$ M 添加して、薬剤による ADP 凝集能の抑制を評価した。

薬剤濃度を変化させてその抑制率を調べ、凝集を 50%抑制する薬剤濃度(IC<sub>50</sub> 値)を算出して、それを薬剤の活性とした。

結果を表 1 に示す。

【0127】

【表 1】

or age etc of administration route, patient, can set appropriately according to dosage objective, but when usually, the oral dosage it does in adult, dividing 0.01 - 1000 mg/kg body weight /day, preferably 0.05~500 mg/kg body weight /day, into 1 day 1~several times, it is desirable to prescribe.

In this said compound (I), as for group which is displayed with A those which have amino protecting group or those which it does not have. group which is displayed with B is something which has the free carboxyl group or something which has ester group, but above-mentioned basis considers retention, toxicity, solubility, stability, absorbancy etc of effectiveness, effectiveness, is selected appropriately according to objective etc of types, treatment of form, disorder of dosage, in each case becomes useful sugar protein GPIIb/IIIa antagonist.

【0126】

#### Working Example 1

#### Measurement of inhibition of ADP cohesion of human blood platelet

It manufactured platelet rich plasma from blood which recovers under existing of 0.38% sodium citrate than healthy person, with centrifugal method, used for measurement.

Adding test chemical to platelet rich plasma, 1 - 5;  $\mu$ M adding ADP (adenosine-5'-diphosphate) of concentration where only primary cohesion is observed 2 min later, you controled ADP cohesion talent with chemical evaluation.

chemical concentration changing, you inspected suppression rate, you calculated chemical concentration (IC<sub>50</sub> value) which cohesion 50% is controled, designated that as activity of chemical.

Result is shown in Table 1.

【0127】

【Table 1】

化合物番号	血小板凝集抑制 IC <sub>50</sub> (μM)
1	0.18
8	1.80
14	0.13
21	0.055
23	0.085
29	0.050
32	0.06
67	0.080
68	0.50
74	0.054
75	0.10
76	0.55
78	0.80

[0128]

## 【実施例】

以下に実施例を挙げて本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

なお、<sup>1</sup>H-NMR の測定は、特に記載のない限り 200MHz で行った。

[0129]

## 実施例 1

6-ブロモ-2-ナフトアルデヒド 6-ブロモ-2-ナフトール 20.1g(90.2mmol)をピリジン 46ml に溶解し、この溶液に氷冷下、無水トリフルオロメタンスルホン酸を 17.0ml(0.101mol)滴下した。

この混合液を氷冷下、5 分間攪拌したのち、徐々に室温にもどし、15 時間攪拌した。

反応液を水中に注ぎ込み、ジエチルエーテルで抽出し、抽出液を 3N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去した。

得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=95:5)により精製

[0128]

## [Working Example(s)]

Listing Working Example below, you explain from this invention concretely, but this invention is not something which is limited in these Working Example.

Furthermore, if <sup>1</sup>H-nmr especially it stated measurement, it is not, it did with 200 MHz.

[0129]

## Working Example 1

6-bromo -2- naphthaldehyde 6-bromo -2- naphthol 20.1 g (90.2 mmol ) was melted in pyridine 46 ml, under ice cooling, trifluoromethane sulfonic anhydride 17.0 ml (0.101 mol ) was dripped in this solution.

under ice cooling, 5 min after agitating, you reset this mixed solution to room temperature gradually, 15 hours agitated.

It poured reaction mixture into underwater, extracted with diethyl ether, washed extracted liquid with 3 N hydrochloric acid, water, and saturated saline after drying with the anhydrous magnesium sulfate, it removed low boiling substance under vacuum.

It refined residue which it acquires with silica gel column chromatography (n- hexane: ethylacetate=95:5 ), 29.0 g (yield



し、トリフルオロメタンスルホン酸 6-ブロモ-2-ナフチルを淡黄色油状として 29.0g(収率 91%)得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta_{\text{TMS}}$ : 8.06 (d,  $J=1.5\text{ Hz}$ , 1H), 7.83 (d,  $J=9.1\text{ Hz}$ , 1H), 7.75 (d,  $J=7.0\text{ Hz}$ , 1H), 7.72 (s, 1H), 7.65 (dd,  $J=8.8$ , 1.8 Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J=9.0$ , 2.5 Hz, 1H),

IR(neat): 3050, 1585, 1495, 1415, 1350, 1200  $\text{cm}^{-1}$

MS(EI): 356 ( $\text{M}^+$ ,  $^{81}\text{Br}$ ), 354 ( $\text{M}^+$ ,  $^{79}\text{Br}$ ), 221, 223

#### [0130]

トリフルオロメタンスルホン酸 6-ブロモ-2-ナフチル 3.42g(9.62mmol)を  $\text{N,N}$ -ジメチルホルムアミド 43ml に溶解し、この溶液にビニルトリブチル錫 2.91ml(9.96mmol)、塩化リチウム 1.26g(29.7mmol)、ビストリフェニルフォスフィンパラジウムクロリド 315mg(0.449mmol)および微量の 2,6-ジ-*t*-ブチル-4-メチルフェノールを加え、70~72 deg C で 3 時間攪拌した。

反応液を室温にもどし、水中に注ぎ、*n*-ヘキサンで抽出した。

抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去した。

残渣をジエチルエーテル 50ml および飽和フッ化カリウム水溶液 50ml とともに室温で 17 時間攪拌した。

沈殿物をセライト濾去、濾紙上の沈殿物をジエチルエーテルで洗浄した。

ジエチルエーテル層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去した。

得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(*n*-ヘキサン:クロロホルム=9:1)により精製し、2-ブロモ-6-ビニルナフタレンを無色固体として 1.74g(73%)得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta_{\text{TMS}}$ : 7.97 (d,  $J=1.9\text{ Hz}$ , 1H), 7.80 - 7.60 (m, 4H), 7.53 (dd,  $J=8.7$ , 1.9 Hz, 1H), 6.86 (dd,  $J=17.6$ , 10.9 Hz, 1H), 5.88 (dd,  $J=17.6$ , 0.5 Hz, 1H), 5.37 (dd,  $J=10.9$ , 0.5 Hz, 1H)

IR(KBr): 1620, 1570, 1415, 1330, 1200, 1125, 1060, 990, 885  $\text{cm}^{-1}$

MS(EI): 234 ( $\text{M}^+$ ,  $^{81}\text{Br}$ ), 232 ( $\text{M}^+$ ,  $^{79}\text{Br}$ ), 153, 151

#### [0131]

91%) it acquired with trifluoromethanesulfonic acid 6-bromo-2-naphthyl as pale yellow oily.

$^1\text{H-nmr}(\text{CDCl}_3)$ ;  $\delta_{\text{TMS}}$ : 8.06 (d,  $J=1.5\text{ Hz}$ , 1H), 7.83 (d,  $J=9.1\text{ Hz}$ , 1H), 7.75 (d,  $J=7.0\text{ Hz}$ , 1H), 7.72 (s, 1H), 7.65 (dd,  $J=8.8$ , 1.8 Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J=9.0$ , 2.5 Hz, 1H),

IR (neat): 3050, 1585, 1495, 1415, 1350 and 1200  $\text{cm}^{-1}$

MS (EI): 356 ( $\text{M}^+$ ,  $^{81}\text{Br}$ ), 354 ( $\text{M}^+$ ,  $^{79}\text{Br}$ ), 221, 223

#### [0130]

It melted trifluoromethanesulfonic acid 6-bromo-2-naphthyl 3.42g (9.62 mmol) in  $\text{N,N}$ -dimethylformamide 43 ml, to this solution 3 hours it agitated with 70 - 72 deg C vinyl tributyl tin 2.91 ml (9.96 mmol), lithium chloride 1.26g (29.7 mmol), bis triphenyl phosphine palladium chloride 315 mg (0.449 mmol) and the trace amount including 2 and 6-di-*t*-butyl-4-methyl phenol.

You reset reaction mixture to room temperature, poured to underwater, extracted with *n*-hexane.

extracted liquid was washed with saturated saline, after drying with anhydrous magnesium sulfate, the low boiling substance was removed under vacuum.

residue with diethyl ether 50 ml and saturated potassium fluoride aqueous solution 50 ml 17 hours was agitated with the room temperature.

precipitate precipitate in regard to celite filtration and filter paper was washed with diethyl ether.

diethyl ether layer was separated, after drying with anhydrous magnesium sulfate, low boiling substance was removed under vacuum.

It refined residue which it acquires with silica gel column chromatography (*n*-hexane: chloroform=9:1), 1.74 g (73%) it acquired 2-bromo-6-vinyl naphthalene as colorless solid.

$^1\text{H-nmr}(\text{CDCl}_3)$ ;  $\delta_{\text{TMS}}$ : 7.97 (d,  $J=1.9\text{ Hz}$ , 1H), 7.80 - 7.60 (m, 4H), 7.53 (dd,  $J=8.7$ , 1.9 Hz, 1H), 6.86 (dd,  $J=17.6$ , 10.9 Hz, 1H), 5.88 (dd,  $J=17.6$ , 0.5 Hz, 1H), 5.37 (dd,  $J=10.9$ , 0.5 Hz, 1H)

IR (KBr): 1,620, 1,570, 1,415, 1,330, 1,200, 1,125, 1,060, 990, 885  $\text{cm}^{-1}$

MS (EI): 234 ( $\text{M}^+$ ,  $^{81}\text{Br}$ ), 232 ( $\text{M}^+$ ,  $^{79}\text{Br}$ ), 153, 151

#### [0131]

2-ブロモ-6-ビニルナフタレン 18.0g(77.2mmol)をジオキサン(740ml)に溶解し、この溶液に四酸化オスミウムのジオキサン-水(1:1)溶液(2mg/ml)98mlを加えた。

次いで過ヨウ素酸ナトリウム、34.7g(0.162mol)を水 245ml に溶解した溶液を室温下、7 分間で滴下した。

反応液を室温で16時間攪拌したのち、ジエチルエーテルで抽出した。

抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去した。

得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=5:1)により精製し、6-ブロモ-2-ナフトアルデヒドを淡黄色固体として10.9g(60%)得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>TMS</sub>: 10.15 (d, J=0.4Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.07 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.98 (dd, J=8.6, 1.6Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.84 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.66 (dd, J=8.8, 1.9Hz, 1H)

IR(KBr): 1700, 1630, 1465, 1335, 1260, 1060, 1030 cm<sup>-1</sup>

MS(EI): 236 (M<sup>+</sup>, <sup>81</sup>Br), 234 (M<sup>+</sup>, <sup>79</sup>Br), 207, 205

[0132]

実施例 2

6-シアノ-2-ナフチル酢酸

6-ブロモ-2-ナフトアルデヒド 6.00g(25.5mmol)をテトラヒドロフラン 60ml に溶解し、この溶液にメチルメチルスルフィニルメチルスルフィド 3.15ml(30.2mmol)、およびトリトン B(40 重量%メタノール溶液)3.60mlを加え、12時間加熱還流した。

反応液に塩化メチレンを加え、0.5M 硫酸および水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去した。

得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)により精製し、2-ブロモ-6-(2-メチルスルフィニル-2-メチルチオエチル)ナフタレンを黄色固体として4.54g(52%)得た。

[0133]

得られた固体を1,2-ジメトキシエタン 160ml に溶解し、この溶液に濃塩酸 80mlを加え、80 deg C で4.5 時間攪拌した。

2-bromo-6-vinyl naphthalene 18.0g (77.2 mmol) was melted in dioxane (740 ml), dioxane- water (1: 1) solution of osmium tetroxide (2 mg/ml) 98 ml were added to this solution.

solution which next melts periodic acid acid sodium, 34.7g (0.162 mol) in water 245 ml was dripped under room temperature and between 7 min.

reaction mixture with room temperature 16 hours after agitating, was extracted with diethyl ether.

extracted liquid was washed with saturated saline, after drying with anhydrous magnesium sulfate, the low boiling substance was removed under vacuum.

It refined residue which it acquires with silica gel column chromatography (n- hexane: ethylacetate=5:1 ), 10.9 g (60%) it acquired 6-bromo -2- naphthaldehyde as pale yellow solid.

<sup>1</sup>H-nmr (CD Cl<sub>3</sub>); δ<sub>TMS</sub>: 10.15 (d, J=0.4 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.07 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.98 (dd, J=8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.66 (dd, J=8.8, 1.9 Hz, 1H)

IR (KBr): 1700, 1630, 1465, 1335, 1260, 1060 and 1030 cm<sup>-1</sup>

MS (EI): 236 (M<sup>+</sup>, <sup>81</sup>Br), 234 (M<sup>+</sup>, <sup>79</sup>Br), 207, 205

[0132]

Working Example 2

6-cyano -2- naphthylacetic acid

6-bromo -2- naphthaldehyde 6.00g it melted (25.5 mmol) in tetrahydrofuran 60 ml, 12 hours heating and refluxing it made this solution methyl methyl sulfinyl methyl sulfide 3.15 ml (30.2 mmol), and Triton B (40 weight% methanol solution) including 3.60 ml.

In reaction mixture you washed with 0.5 Msulfuric acid and water including the methylene chloride, after drying with anhydrous magnesium sulfate, you removed low boiling substance under the vacuum.

It refined residue which it acquires with silica gel column chromatography (ethylacetate), 4.54 g (52%) it acquired 2-bromo-6- with (2-methyl sulfinyl -2- methylthio ethenyl) naphthalene as yellow solid.

[0133]

It melted solid which it acquires in 1 and 2 -dimethoxyethane 160 ml, to this solution 4.5 hours it agitated with 80 deg C including concentrated hydrochloric acid 80 ml.

反応液を水で希釈し、塩化メチレンで抽出した。

抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去した。

残渣をジエチルエーテルに溶解し、飽和重曹水で抽出し、抽出水層を濃塩酸で酸性(pH2~3)としたのち、ジエチルエーテルで抽出した。

抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去して、6-ブロモ-2-ナフチル酢酸を無色固体として 3.03g(86%)得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>TMS</sub>: 12.42 (bs, 1H), 8.17 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.95 - 7.75 (m, 3H), 7.60 (dd, J=8.7, 2.0Hz, 1H), 7.47 (dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 3.75 (s, 2H)

IR(KBr): 3400, 1705, 1595, 1430, 1330, 1240 cm<sup>-1</sup>

MS(EI): 266(M<sup>+</sup>, <sup>81</sup>Br), 264 (M<sup>+</sup>, <sup>79</sup>Br), 221, 219

[0134]

6-ブロモ-2-ナフチル酢酸 2.63g(9.92mmol)をメタノール 100ml に溶解し、この溶液に濃硫酸 0.9mlを加え、15 時間加熱還流した。

反応液を約 10ml まで減圧下で濃縮し、水 100ml を加えた。

得られた混合物に重曹を加えアルカリ性としたのち、ジエチルエーテルで抽出した。

抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去した。

得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン: 酢酸エチル=5:1)により精製し、6-ブロモ-2-ナフチル酢酸メチルを無色固体として 2.58g(93%)得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>TMS</sub>: 7.98 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.72 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.68 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.54 (dd, J=8.7, 1.9Hz, 1H), 7.44 (dd, J=8.4, 1.8Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.71 (s, 3H)

IR(KBr): 1725, 1580, 1490, 1430, 1315, 1255, 1140 cm<sup>-1</sup>

MS(EI): 280 (M<sup>+</sup>, <sup>81</sup>Br), 278 (M<sup>+</sup>, <sup>79</sup>Br), 221, 219, 139

It diluted reaction mixture with water, extracted with methylene chloride.

After drying extracted liquid with anhydrous magnesium sulfate, low boiling substance was removed under the vacuum.

It melted residue in diethyl ether, extracted with sodium bicarbonate-saturated water, with the concentrated hydrochloric acid acidic (pH 2~3 ) with after doing, it extracted extracted water layer with the diethyl ether.

After drying extracted liquid with anhydrous magnesium sulfate, removing low boiling substance under the vacuum, 3.03 g (86%) it acquired 6-bromo -2- naphthylacetic acid as colorless solid.

<sup>1</sup>H-nmr (DMSO-d<sub>6</sub>); de TMS : 12.42 (bs, 1H ), 8.17 (d, J=1.8 Hz, 1H ), 7.95 - 7.75 (m, 3H ), 7.60 (dd, J=8.7, 2.0 Hz, 1H ), 7.47 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1H ), 3.75 (s, 2H )

IR (KBr ): 3400, 1705, 1595, 1430, 1330 and 1240 cm<sup>-1</sup>

MS (EI ): 266 (M<sup>+</sup>, <sup>81</sup>Br ), 264 (M<sup>+</sup>, <sup>79</sup>Br ), 221, 219

[0134]

6-bromo -2- naphthylacetic acid 2.63g it melted (9.92 mmol ) in methanol 100 ml, 15 hours heating and refluxing it made this solution including concentrated sulfuric acid 0.9 ml.

reaction mixture to approximately 10 ml was concentrated under vacuum, water 100 ml was added.

In mixture which it acquires after making alkaline including the sodium bicarbonate, it extracted with diethyl ether.

extracted liquid was washed with saturated saline, after drying with anhydrous magnesium sulfate, the low boiling substance was removed under vacuum.

It refined residue which it acquires with silica gel column chromatography (n- hexane: ethylacetate=5:1 ), 2.58 g (93%) it acquired 6-bromo -2- naphthylacetic acid with methyl as colorless solid.

<sup>1</sup>H-nmr (CD Cl<sub>3</sub>); de TMS : 7.98 (d, J=1.7 Hz, 1H ), 7.72 (d, J=9.1 Hz, 1H ), 7.70 (s, 1H ), 7.68 (d, J=9.3 Hz, 1H ), 7.54 (dd, J=8.7, 1.9 Hz, 1H ), 7.44 (dd, J=8.4, 1.8 Hz, 1H ), 3.78 (s, 2H ), 3.71 (s, 3H )

IR (KBr ): 1725, 1580, 1490, 1430 and 1315, 1255 and 1140 cm<sup>-1</sup>

MS (EI ): 280 (M<sup>+</sup>, <sup>81</sup>Br ), 278 (M<sup>+</sup>, <sup>79</sup>Br ), 221, 219, 139

## 【0135】

6-ブロモ-2-ナフチル酢酸メチル 2.47g(8.85mmol)およびシアン化第一銅(1.11g、12.4mmol)を、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン 8.5mlに溶解し、150 deg Cで5時間撹拌した。

反応混合液を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水で洗浄した。

水層をさらに酢酸エチルで抽出し、この抽出液と先の酢酸エチル層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去した。

得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン: 酢酸エチル=2:1)により精製し、6-シアノ-2-ナフチル酢酸メチルを無色固体として1.77g(89%)得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>TMS</sub>: 8.22 (s, 1H), 7.88 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.61 (dd, J=8.5, 1.6Hz, 1H), 7.55 (dd, J=8.5, 1.7Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.73 (s, 3H)

IR(KBr): 2200, 1730, 1430, 1330, 1200, 1160 cm<sup>-1</sup>

MS(EI): 225 (M<sup>+</sup>), 166, 140

## 【0136】

6-シアノ-2-ナフチル酢酸メチル 1.47g(6.53mmol)をジオキサン 15mlに溶解し、この溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液 30mlを加え、室温で20分間撹拌した。

反応液を水で希釈し、ジエチルエーテルで洗浄した。

水層を1N塩酸により酸性(pH3~4)とし、塩化メチレンで抽出した。

抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去し、6-シアノ-2-ナフチル酢酸を無色固体として1.30g(94%)得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>TMS</sub>: 8.54 (s, 1H), 8.05 (d, J=9.0Hz, 1H), 8.01 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.76 (dd, J=8.5, 1.5Hz, 1H), 7.58 (dd, J=8.5, 1.4Hz, 1H), 3.80 (s, 2H)

IR(KBr): 2900, 2200, 1690, 1630, 1420, 1335, 1235 cm<sup>-1</sup>

MS(EI): 211 (M<sup>+</sup>), 166

## 【0137】

## 【0135】

6-bromo-2-naphthylacetic acid methyl 2.47 g (8.85 mmol) and it melted cuprous cyanide (1.11 g, 12.4 mmol) in 1 and 3-dimethyl-2-imidazolidinone 8.5 ml, 5 hours agitated with 150 deg C.

It diluted reaction mixture with ethylacetate, washed with sodium bicarbonate-saturated water.

water layer furthermore was extracted with ethylacetate, this extracted liquid and the ethyl acetate layer ahead were washed together with saturated saline, after drying with the anhydrous magnesium sulfate, low boiling substance was removed under vacuum.

It refined residue which it acquires with silica gel column chromatography (n-hexane: ethylacetate=2:1), 1.77 g (89%) it acquired 6-cyano-2-naphthylacetic acid with methyl as colorless solid.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>); δ<sub>TMS</sub>: 8.22 (s, 1H), 7.88 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.61 (dd, J=8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.55 (dd, J=8.5, 1.7 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.73 (s, 3H)

IR (KBr): 2200, 1730, 1430, 1330, 1200 and 1160 cm<sup>-1</sup>

MS (EI): 225 (M<sup>+</sup>), 166, 140

## 【0136】

6-cyano-2-naphthylacetic acid it melted methyl 1.47 g (6.53 mmol) in dioxane 15 ml, to this solution 20 min it agitated with room temperature including 1 N sodium hydroxide water solution 30 ml.

It diluted reaction mixture with water, washed with diethyl ether.

acidic (pH 3~4) with it did water layer with 1 N hydrochloric acid, extracted with the methylene chloride.

You washed extracted liquid with saturated saline, after drying with anhydrous magnesium sulfate, you removed low boiling substance under vacuum, 1.30 g (94%) you acquired 6-cyano-2-naphthylacetic acid as colorless solid.

<sup>1</sup>H-nmr (DMSO-d<sub>6</sub>); δ<sub>TMS</sub>: 8.54 (s, 1H), 8.05 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.76 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.58 (dd, J=8.5, 1.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H)

IR (KBr): 2900, 2200, 1690, 1630, 1420, 1335 and 1235 cm<sup>-1</sup>

MS (EI): 211 (M<sup>+</sup>), 166

## 【0137】

## 実施例 3

2-アミノ-6-[[ (4-*t*-ブトキシカルボニルメトキシピペリジノ)カルボニル]メチル]ナフタレン[化合物(34)]

6-シアノ-2-ナフチル酢酸 354mg(1.68mmol)、2-クロロ-4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン 302mg(1.72mmol)および塩化メチレン 9ml の混合液に氷冷下、N-メチルモルホリン 0.19ml(1.7mmol)を加えそのまま 3 時間攪拌した。

この反応混合液に、4-ピペリジニルオキシ酢酸 *t*-ブチル 363mg(1.69mmol)および N-メチルモルホリン 0.19ml(1.7mmol)を塩化メチレン 6.5ml に溶解した溶液を、0-4 deg C で 4 分間かけて滴下し、そのあと、室温で 18 時間攪拌した。

反応混合液を酢酸エチルで希釈し、0.2N 塩酸、5%重曹水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去した。

得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(*n*-ヘキサン:酢酸エチル=1:3)により精製し、2-シアノ-6-[[ (4-*t*-ブトキシカルボニルメトキシピペリジノ)カルボニル]メチル]ナフタレンを無色固体として 480mg(70%)得た。

## 【0138】

<sup>1</sup>H-NMR(500MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>TMS</sub>: 8.20 (s, 1H), 7.86 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.85 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.59 (dd, J=8.5, 1.5Hz, 1H), 7.52 (dd, J=8.5, 1.7Hz, 1H), 3.96 (d, J=6.0Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.95 - 3.85 (m, 2H), 3.72 (ddd, J=12.9, 8.3, 4.4Hz, 1H), 3.59 (ddd, J=10.9, 7.3, 3.6Hz, 1H), 3.46 (ddd, J=12.9, 8.2, 4.2Hz, 1H), 3.32 (ddd, J=13.1, 8.4, 4.1Hz, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.75 - 1.55 (m, 2H), 1.55 - 1.45 (m, 1H), 1.46 (s, 9H)

IR(KBr): 2900, 2225, 1735, 1625, 1440, 1365, 1235, 1160, 1125cm<sup>-1</sup>

MS(EI): 408 (M<sup>+</sup>), 352, 277

## 【0139】

2-シアノ-6-[[ (4-*t*-ブトキシカルボニルメトキシピペリジノ)カルボニル]メチル]ナフタレン 517mg(1.27mmol)をピリジン 12ml に溶解し、この溶液にトリエチルアミン 1.2ml を加え、次いで室温下、10 分間硫化水素ガスを吹き込んだのち、24 時間放置した。

反応液から低沸点物を減圧下に留去し、残渣を酢酸エチルに溶解し、2N 硫酸水素カリウムおよ

## Working Example 3

2-amidino-6- { (4-*t*-butoxycarbonyl methoxy piperidino ) carbonyl } methyl } naphthalene { compound (34) }

6-cyano-2- naphthylacetic acid 354 mg (1.68 mmol ), 2-chloro-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazine 302 mg (1.72 mmol ) and 3 hours it agitated that way to mixed solution of methylene chloride 9 ml including under ice cooling, N-methylmorpholine 0.1 9 ml (1.7 mmol ).

In this reaction mixture, 4-bipyridinyl oxy *t*-butyl acetate 363 mg (1.69 mmol ) and 4 min applying solution which melts N-methylmorpholine 0.1 9 ml (1.7 mmol ) in methylene chloride 6.5 ml, with 0 - 4 deg C, it dripped, after that, 18-hour agitated with room temperature.

It diluted reaction mixture with ethylacetate, washed with 0.2 Nhydrochloric acid, 5% sodium bicarbonate water, and the saturated saline after drying with anhydrous magnesium sulfate, it removed low boiling substance under the vacuum.

It refined residue which it acquires with silica gel column chromatography (*n*-hexane: ethylacetate=1:3 ), 480 mg (70%)it acquired 2-cyano-6- with { (4-*t*-butoxycarbonyl methoxy piperidino ) carbonyl } methyl } naphthalene as colorless solid.

## 【0138】

<sup>1H-nmr (500 MHz, CD Cl<sub>3</sub> );de <sub>TMS : 8.20 (s, 1H ), 7.86 (d, J=8.5 Hz, 1H ), 7.85 (d, J=8.5 Hz, 1H ), 7.74 (s, 1H ), 7.59 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H ), 7.52 (dd, J=8.5, 1.7 Hz, 1H ), 3.96 (d, J=6.0 Hz, 2H ), 3.92 (s, 2H ), 3.95 - 3.85 (m, 2H ), 3.72 (ddd, J=12.9, 8.3, 4.4 Hz, 1H ), 3.59 (ddd, J=10.9, 7.3, 3.6 Hz, 1H ), 3.46 (ddd, J=12.9, 8.2, 4.2 Hz, 1H ), 3.32 (ddd, J=13.1, 8.4, 4.1 Hz, 1H ), 1.82 (m, 1H ), 1.75 - 1.55 (m, 2H ), 1.55 - 1.45 (m, 1H ), 1.46 (s, 9H )

IR (KBr): 2900, 2225, 1735, 1625, 1440, 1365, 1235, 1160 and 1125 cm<sup>-1</sup>

MS (EI ): 408 (M<sup>+</sup>), 352, 277

## 【0139】

2-cyano-6- it melted { (4-*t*-butoxycarbonyl methoxy piperidino ) carbonyl } methyl } naphthalene 517 mg (1.27 mmol ) in pyridine 12 ml, next under room temperature, after blowing 10 min hydrogen sulfide gas, 24 hours it left in this solution including the triethylamine 1.2 ml.

From reaction mixture it removed low boiling substance under vacuum, melted residue in ethylacetate, washed with 2

び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去し、2-[(t-ブトキシカルボニルメトキシピペリジノ)カルボニル]メチル]-6-チオカルバモイルナフタレン(チオカルバモイル体)を黄色固体として576mg 得た。

このチオカルバモイル体 558mg をアセトン 16ml に溶解し、これにヨードメタン 1.2ml(19mmol)を加え、35 分間加熱還流したのち、反応液から低沸点物を減圧下に留去し、2-[(t-ブトキシカルボニルメトキシピペリジノ)カルボニル]メチル]-6-イミノメチルチオメチルナフタレン(チオイミダート体)を黄色固体として 725mg 得た。

得られたチオイミダート体 712mg にメタノール 11ml および酢酸アンモニウム 142mg(1.84mmol)を加え、3.5 時間加熱還流した。

反応液から低沸点物を減圧下に留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=92:8~80:20)により精製し、対応するアミジノ体である化合物(34)をよう化水素酸塩で微黄色固体として 586mg(85%)得た。

#### [0140]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>TMS</sub>: 9.37 (bs, 4H), 8.43 (s, 1H), 8.08 (d, J=8.7Hz, 1H), 8.02 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.78 (dd, J=8.6, 1.5Hz, 1H), 7.54 (d, J=8.5Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.95 (d, J=2.3Hz, 2H), 3.90 - 3.65 (m, 2H), 3.60 - 3.00 (m, 3H), 1.74 (br, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.27 (br, 2H)

#### [0141]

##### 実施例 4

2-アミジノ-6-[(4-カルボキシメトキシピペリジノ)カルボニル]メチル]ナフタレン[化合物(33)]

化合物(34)562mg(1.02mmol)を塩化メチレン 40ml に溶解し、この溶液にトリフルオロ酢酸 11.5ml(0.149mol)を加え、室温で 3.5 時間攪拌した。

反応液から低沸点物を減圧下に留去し、残渣を RP-18 カラムクロマトグラフィー(メタノール:水=90:10)により精製し、化合物(33)をトリフルオロ酢酸塩で黄色固体として 523mg(定量的)得た。

#### [0142]

<sup>1</sup>H-NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>TMS</sub>: 9.42 (s, 2H), 9.30 (s, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.09 (d, J=8.7Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.81 (dd,

Npotassium hydrogen sulfate, and saturated saline after drying with the anhydrous magnesium sulfate, it removed low boiling substance under vacuum, 576 mg it acquired 2-[(t-butoxycarbonyl methoxy piperidino) carbonyl] methyl]-6-thio carbamoyl naphthalene with (thio carbamoyl body) as yellow solid.

It melted this thio carbamoyl body 558 mg in acetone 16 ml, after 35 min heating and refluxing making this including iodomethane 1.2 ml (19 mmol), from reaction mixture it removed the low boiling substance under vacuum, 725 mg it acquired 2-[(t-butoxycarbonyl methoxy piperidino) carbonyl] methyl]-6-imino methylthio methyl naphthalene with(thio imide body) as yellow solid.

3.5 hours heating and refluxing it made thio imide body 712 mg which it acquires including methanol 11 ml and ammonium acetate 142 mg (1.84 mmol).

From reaction mixture it removed low boiling substance under vacuum, it refined the residue which is acquired with silica gel column chromatography (chloroform: methanol=92:8~80:20), compound (34) which is a amidino body which corresponds 586 mg (85%) it acquired with iodide hydrogen acid salt as faint yellow solid.

#### [0140]

<sup>1H-nmr (DMSO-d<sub>6</sub>);de <sub>TMS : 9.37 (bs, 4H), 8.43 (s, 1H), 8.08 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.02 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.78 (dd, J=8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.54 (d, J=8.5 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.95 (d, J=2.3 Hz, 2H), 3.90 - 3.65 (m, 2H), 3.60 - 3.00 (m, 3H), 1.74 (br, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.27 (br, 2H)

#### [0141]

##### Working Example 4

2-amidino-6-[(4-carboxy methoxy piperidino) carbonyl] methyl] naphthalene {compound (33)}

compound (34) it melted 562 mg (1.02 mmol) in methylene chloride 40 ml, to this solution 3.5 hours it agitated with room temperature including trifluoroacetic acid 11.5 ml (0.149 mol).

From reaction mixture it removed low boiling substance under vacuum, it refined the residue with RP-18 column chromatography (methanol:water=90:10), compound (33) 523 mg (quantitative) it acquired with trifluoroacetate as yellow solid.

#### [0142]

<sup>1H-nmr (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>);de <sub>TMS : 9.42 (s, 2H), 9.30 (s, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.09 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.81 (dd, J=8.6, 1.8 Hz, 1H),

$J=8.6, 1.8\text{Hz}, 1\text{H}$ ),  $7.56$  (dd,  $J=8.5, 1.4\text{Hz}, 1\text{H}$ ),  $4.02$  (s, 2H),  $3.96$  (d,  $J=11.3\text{Hz}$ ),  $3.95 - 3.80$  (m, 1H),  $3.78$  (m, 1H),  $3.57$  (m, 1H),  $3.27$  (m, 1H),  $3.10$  (m, 1H),  $1.85 - 1.65$  (m, 2H),  $1.40 - 1.20$  (m, 2H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{TMS}}$ : 171.8, 168.2, 165.8, 158.5 (q,  $J=33\text{Hz}$ , F とカップリング), 137.3, 135.0, 130.3, 129.4, 129.1, 128.8, 128.2, 127.2, 125.0, 123.7, 74.2, 64.8, 42.8, 39.7, 38.7, 31.1, 30.4

IR(KBr): 3250, 3050, 1660, 1510, 1430, 1180, 1125  $\text{cm}^{-1}$

[0143]

#### 実施例 5

4-アミノシクロヘキシル酢酸 t-ブチル 4-アミノシクロヘキサノール 25.0g(217mmol)をテトラヒドロフラン 100ml に溶解し、この溶液に 1N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、pH 約 10 を維持しながら、塩化ベンジルオキシカルボニル 40.3ml(282mmol)を氷冷下に 45 分間で滴下し、このあと室温で 3 時間撹拌した。

反応液に酢酸エチルを加え有機層を取り、これを飽和食塩水および水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去した。

得られた残渣をエタノールとジエチルエーテルの混合溶媒から再結晶し、4-(N-ベンジルオキシカルボニルアミノ)シクロヘキサノールを無色結晶として 32.7g(61%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{TMS}}$ : 7.33 (m, 5H), 7.15 (d,  $J=10.0\text{Hz}$ , 1H), 4.99 (s, 2H), 4.55 (s, 1H), 3.30 (m, 1H), 2.00 - 1.60 (m, 4H), 1.40 - 1.00 (m, 4H)

IR(KBr): 3600 - 3100, 2900, 1680, 1520  $\text{cm}^{-1}$

[0144]

オキサリルクロリド 12.0ml(132mmol)を塩化メチレン 300ml に溶解し、この溶液に、塩化メチレン 60ml にジメチルスルホキシド 20.5ml(265mmol)を溶解した溶液を -60 deg C で加え、15 分間撹拌した。

次に、4-(N-ベンジルオキシカルボニルアミノ)シクロヘキサノール 30.0g(120mmol)に塩化メチレン 100ml およびジメチルスルホキシド 60ml を加えて得た混合液を同温度で滴下し 15 分間撹拌し、さらにトリエチルアミン 84.2ml(602mmol)を加えたのち、室温にもどし 3 時間撹拌した。

反応液に水 400ml を加え有機層を取り、さらに

$7.56$  (dd,  $J=8.5, 1.4\text{Hz}, 1\text{H}$ ),  $4.02$  (s, 2H),  $3.96$  (d,  $J=11.3\text{Hz}$ ),  $3.95 - 3.80$  (m, 1H),  $3.78$  (m, 1H),  $3.57$  (m, 1H),  $3.27$  (m, 1H),  $3.10$  (m, 1H),  $1.85 - 1.65$  (m, 2H),  $1.40 - 1.20$  (m, 2H)

$^{13}\text{C-nmr}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ );  $\delta_{\text{TMS}}$ : 171.8, 168.2, 165.8, 158.5 (q,  $J=33\text{Hz}$ , F and coupling), 137.3 and 135.0 and 130.3 and 129.4 and 129.1 and 128.8 and 128.2 and 127.2 and 125.0 and 123.7 and 74.2 and 64.8 and 42.8 and 39.7 and 38.7 and 31.1 and 30.4

IR (KBr): 3250, 3050, 1660, 1510, 1430, 1180 and 1125  $\text{cm}^{-1}$

[0143]

#### Working Example 5

While 4 -amino cyclohexyl t-butyl acetate 4- amino cyclohexanol 25.0g melting (217 mmol) in tetrahydrofuran 100 ml, pH approximately maintaining 10 in this solution including 1 N sodium hydroxide water solution, it dripped benzyloxycarbonyl chloride 40.3 ml (282 mmol) to under ice cooling with 45 min, 3 hours agitated with the room temperature after this.

You took organic layer in reaction mixture including ethylacetate, this washed with saturated saline, and water after drying with anhydrous magnesium sulfate, you removed the low boiling substance under vacuum.

recrystallization it did residue which it acquires from mixed solvent of the ethanol and diethyl ether, 32.7 g (61%) it acquired 4 - with (N- benzyloxycarbonyl amino ) cyclohexanol as colorless crystal.

$^1\text{H-nmr}$  ( $\text{CDCl}_3$ );  $\delta_{\text{TMS}}$ : 7.33 (m, 5H), 7.15 (d,  $J=10.0\text{Hz}$ , 1H), 4.99 (s, 2H), 4.55 (s, 1H), 3.30 (m, 1H), 2.00 - 1.60 (m, 4H), 1.40 - 1.00 (m, 4H)

IR (KBr): 3600 - 3100, 2900, 1680 and 1520  $\text{cm}^{-1}$

[0144]

It melted oxalyl chloride 12.0 ml (132 mmol) in methylene chloride 300 ml, to this solution, - it added the solution which melts dimethyl sulfoxide 20.5 ml (265 mmol) in methylene chloride 60 ml with 60 deg C, 15 min agitated.

Next, 4 - in (N- benzyloxycarbonyl amino ) cyclohexanol 30.0g (120 mmol) it dripped mixed solution which is acquired including methylene chloride 100 ml and dimethyl sulfoxide 60 ml with same temperature and 15 min agitated, furthermore after adding triethylamine 84.2 ml (602 mmol), it reset to room temperature and 3 hours agitated.

You took organic layer in reaction mixture including water

塩化メチレン 500ml で抽出し、抽出液を先の有機層と合わせて飽和食塩水および水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去した。

得られた残渣を酢酸エチルと n-ヘキサンの混合溶媒から再結晶し、4-(N-ベンジルオキシカルボニルアミノ)シクロヘキサノンを無色結晶として 21.8g(73%)得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>TMS</sub>: 7.30 (m, 5H), 5.10 (s, 2H), 5.20 - 4.95 (d, J=7.4Hz, 1H), 3.96 (m, 1H), 2.50 - 2.35 (m, 4H), 2.32 - 2.10 (m, 2H), 1.75 - 1.55 (m, 2H)

IR(KBr): 3600 - 3100, 2900, 1710, 1680, 1520 cm<sup>-1</sup>

#### [0145]

水素化ナトリウム(60%)1.96g(49.0mmol)をテトラヒドロフラン 100ml に懸濁させ、これに、ジエチルホスホノ酢酸 t-ブチル 11.8g(44.5mmol)をテトラヒドロフラン 100ml に溶解した溶液を氷冷下 30 分間で滴下した。

このあと反応液を室温にもどし 30 分間撹拌した。

次に反応液を再び氷冷し、4-(N-ベンジルオキシカルボニルアミノ)シクロヘキサノン 10.0g(40.5mmol)をテトラヒドロフラン 100ml に溶解した溶液を 10 分間で滴下し、そのあと室温で 1 時間撹拌した。

反応液を減圧下で濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和食塩水および水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去した。

得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=10:1~5:1)により精製し、4-(N-ベンジルオキシカルボニルアミノ)シクロヘキシリデン酢酸 t-ブチルを無色固体として 16.0g(定量的)得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>TMS</sub>: 7.50 - 7.30 (m, 5H), 5.57 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.78 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 2.40 - 1.30 (m, 8H), 1.47 (s, 9H)

IR(KBr): 3300, 2900, 1710, 1680, 1640, 1540 cm<sup>-1</sup>

#### [0146]

4-(N-ベンジルオキシカルボニルアミノ)シクロヘキシリデン酢酸 t-ブチル 8.0g(23mmol)をメタノール 300ml に溶解し、この溶液に 10%パラジウム

400 ml, furthermore extracted with methylene chloride 500 ml, in combination with extracted liquid to organic layer ahead, you washed with saturated saline, and water after drying with anhydrous magnesium sulfate, you removed low boiling substance under vacuum.

recrystallization it did residue which it acquires from mixed solvent of the ethylacetate and n- hexane, 21.8 g (73%) it acquired 4 - with (N- benzyloxycarbonyl amino ) cyclohexanone as colorless crystal.

<sup>1</sup>H-nmr (CD Cl<sub>3</sub>); de <sup>1</sup>H-TMS : 7.30 (m, 5H ), 5.10 (s, 2H ), 5.20 - 4.95 (d, J=7.4 Hz, 1H ), 3.96 (m, 1H ), 2.50 - 2.35(m, 4H ), 2.32 - 2.10 (m, 2H ), 1.75 - 1.55 (m, 2H )

IR (KBr ): 3600 - 31 00, 2900, 1710, 1680 and 1520 cm<sup>-1</sup>

#### [0145]

sodium hydride (60%) suspension doing 1.96 g (49.0 mmol ) in tetrahydrofuran 100 ml, in this, it dripped solution which melts diethyl phosphono t-butyl acetate 11.8g (44.5 mmol ) in tetrahydrofuran 100 ml with the under ice cooling 3 0 min.

You reset reaction mixture after this to room temperature and 30 min agitated.

ice cooling it did reaction mixture next, again 4 - it dripped solution which melts (N- benzyloxycarbonyl amino ) cyclohexanone 10.0g (40.5 mmol ) in tetrahydrofuran 100 ml with 10 min, after that 1 hour agitated with room temperature.

It concentrated reaction mixture under vacuum, melted residue in the ethylacetate, washed with saturated saline, and water after drying with the anhydrous magnesium sulfate, it removed low boiling substance under vacuum.

It refined residue which it acquires with silica gel column chromatography (n- hexane: ethylacetate=10:1~5:1 ), 16.0 g (quantitative ) it acquired 4 - with (N- benzyloxycarbonyl amino ) cyclohexylidene t-butyl acetate as colorless solid.

<sup>1</sup>H-nmr (CD Cl<sub>3</sub>); de <sup>1</sup>H-TMS : 7.50 - 7.30 (m, 5H ), 5.57 (s, 1H ), 5.09 (s, 2H ), 4.78 (m, 1H ), 3.75 (m, 1H ), 2.40 - 1.30 (m, 8H ), 1.47 (s, 9H )

IR (KBr ): 3300, 2900, 1710, 1680, 1640 and 1540 cm<sup>-1</sup>

#### [0146]

4 - It melted (N- benzyloxycarbonyl amino ) cyclohexylidene t-butyl acetate 8.0g (23 mmol ) in methanol 300 ml, to this solution under the hydrogen atmosphere, 20 hour it agitated



炭素 800mg を加え、水素雰囲気下、室温で 20 時間攪拌した。

反応液を濾過したのち、濾液から低沸点物を減圧下に留去し、得られた固体をクロロホルムと n-ヘキサンとの混合溶媒から再結晶し、4-アミノシクロヘキシル酢酸 t-ブチルのトランス体を無色結晶として 1.68g(35%)得た。

また母液から低沸点物を減圧下に留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=1:1)により精製し、シス体を淡褐色油状として 2.85g(58%)得た。

<sup>1</sup>H-NMR(500MHz,CDCl<sub>3</sub>) トランス体 δ<sub>TMS</sub>: 3.10 (m, 1H), 2.18 (d, J=11.0Hz, 2H), 2.10 (d, J=7.0Hz, 2H), 1.87 (d, 2H), 1.75 (m, 1H), 1.58 (dq, J=12.5, 3.4Hz, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.05 (dq, J=12.5, 2.1Hz, 2H)

IR(KBr): 3400, 3000, 1720, 1600, 1370 cm<sup>-1</sup>  
<sup>1</sup>H-NMR(500MHz,CDCl<sub>3</sub>) シス体 δ<sub>TMS</sub>: 2.96 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.18 (d, J=7.4Hz, 2H), 2.08 (d, J=7.0Hz, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.90 (d, J=12.0Hz, 2H), 1.75 (d, J=13.0Hz, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.11 (dq, J=14.0, 3.0Hz, 2H), 1.02 (dq, J=12.0, 2.3Hz, 2H)

IR(neat): 2900, 1720, 1450, 1370 cm<sup>-1</sup>

【0147】

#### 実施例 6

2-アミノ-6-[[ (4-t-ブトキシカルボニルメチルシクロヘキシル)アミノカルボニル]メチル]ナフタレン〔化合物(38)〕

6-シアノ-2-ナフチル酢酸 241mg(1.14mmol)、2-クロロ-4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン 205mg(1.17mmol)および塩化メチレン 6ml の混合液に氷冷下、N-メチルモルホリン 0.13ml(1.2mmol)を加えそのまま 3 時間攪拌した。

この反応混合液に、トランス-4-アミノシクロヘキシル酢酸 t-ブチル 243mg(1.14mmol)および N-メチルモルホリン 0.13ml(1.2mmol)を塩化メチレン 4.5ml に溶解した溶液を 0-4 deg C で滴下し、そのあと室温で 18 時間攪拌した。

反応液を酢酸エチルで希釈し、0.2N 塩酸、飽和食塩水、5%重曹水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去した。

with room temperature including 10% palladium-carbon 800 mg.

After filtering reaction mixture, from filtrate it removed low boiling substance under vacuum, recrystallization it did solid which is acquired from mixed solvent of chloroform and n-hexane, 1.68 g (35%) it acquired 4-amino cyclohexyl t-butyl acetate with trans isomer as colorless crystal.

In addition from mother liquor it removed it refined 2.85 g (58%) it acquired with cis isomer as light brown oily low boiling substance under vacuum, the residue which is acquired with silica gel column chromatography (chloroform: methanol=1:1).

<sup>1</sup>H-nmr (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) trans isomer; de  
<sup>1</sup>H-NMR(500MHz,CDCl<sub>3</sub>) シス体 δ<sub>TMS</sub>: 3.10 (m, 1H), 2.18 (d, J=11.0 Hz, 2H), 2.10 (d, J=7.0 Hz, 2H), 1.87 (d, 2H), 1.75 (m, 1H), 1.58(dq, J=12.5, 3.4 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.05 (dq, J=12.5, 2.1 Hz, 2H)

IR (KBr): 3400, 3000, 1720, 1600 and 1370 cm<sup>-1</sup>  
<sup>1</sup>H-nmr (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) cis isomer; de <sup>1</sup>H-NMR(500MHz,CDCl<sub>3</sub>) シス体 δ<sub>TMS</sub>: 2.96 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.18 (d, J=7.4 Hz, 2H), 2.08 (d, J=7.0 Hz, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.90 (d, J=12.0 Hz, 2H), 1.75 (d, J=13.0 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.11(dq, J=14.0, 3.0 Hz, 2H), 1.02 (dq, J=12.0, 2.3 Hz, 2H)

IR (neat): 2900, 1720, 1450 and 1370 cm<sup>-1</sup>

【0147】

#### Working Example 6

2-amidino-6-{{ (4-t-butoxycarbonyl methyl cyclohexyl) amino carbonyl } methyl } naphthalene {compound (38)}

6-cyano-2-naphthylacetic acid 241 mg (1.14 mmol), 2-chloro-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazine 205 mg (1.17 mmol) and 3 hours it agitated that way to mixed solution of methylene chloride 6 ml including under ice cooling, N-methylmorpholine 0.13 ml (1.2 mmol).

In this reaction mixture, trans-4-amino cyclohexyl t-butyl acetate 243 mg (1.14 mmol) and it dripped solution which melts the N-methylmorpholine 0.13 ml (1.2 mmol) in methylene chloride 4.5 ml with 0-4 deg C, after that 18-hour agitated with room temperature.

It diluted reaction mixture with ethylacetate, washed with 0.2 Nhydrochloric acid, saturated saline, 5% sodium bicarbonate water, and the saturated saline after drying with anhydrous magnesium sulfate, it removed low boiling substance under the vacuum.

得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=4:1)により精製し、2-シアノ-6-[[4-*t*-ブトキシカルボニルメチルシクロヘキシル)アミノカルボニル]メチル]ナフタレン(トランス:シス=78:22)を無色固体として358mg(77%)得た。

<sup>1</sup>H-NMR(500MHz,CDCl<sub>3</sub>)トランス体 δ<sub>TMS</sub>:8.21(s, 1H), 7.90 - 7.84 (2H), 7.77 (s, 1H), 7.61 (dd, J=8.5, 1.6Hz, 1H), 7.52 (dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 5.29 (d, J=7.5Hz, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.72 (s, 2H), 2.08 (d, J=7.0Hz, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.7 - 1.6 (1H), 1.42 (s, 9H), 1.15 - 0.95 (m, 4H)

MS(EI): 406 (M<sup>+</sup>), 350

[0148]

2-[[4-*t*-ブトキシカルボニルメチルシクロヘキシル)アミノカルボニル]メチル]-6-シアノナフタレンから化合物(38)への変換は、実施例3と同様の方法で行なった。

すなわち、原料の6-シアノ体327mg(0.805mmol)、トリエチルアミン0.8mlおよびピリジン8mlの混合液中で硫化水素と反応させ、対応するチオカルバモイル体を得た。

このチオカルバモイル体をアセトン10ml中でヨードメタン0.75ml(12mmol)と反応させ、対応するチオイミダート体を得た。

このチオイミダート体をメタノール6.5ml中で酢酸アンモニウム87mg(1.1mmol)と反応させ、対応するアミジノ体である化合物(38)(トランス:シス=75:25)をよう化水素酸塩で淡黄色固体として355mg(85%)得た。

<sup>1</sup>H-NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)トランス体 δ<sub>TMS</sub>:9.30 (bs, 4H), 8.44 (s, 1H), 8.09 (d, J=8.7Hz, 1H), 8.02 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.80 (dd, J=8.6, 1.8Hz, 1H), 7.59 (dd, J=8.4, 1.5Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.46 (m), 2.07 (d, J=7.0Hz, 2H), 1.85 - 1.75 (2H), 1.73 - 1.63 (2H), 1.59 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.25 - 1.12 (m, 2H), 1.05 - 0.95 (m, 2H)

[0149]

実施例7

2-アミジノ-6-[[4-カルボキシメチルシクロヘキシル)アミノカルボニル]メチル]ナフタレン[化合物(37)]

化合物(38)のよう化水素酸塩334mg(0.606mmol)を塩化メチレン24mlに溶解し、この溶液にトリフルオロ酢酸6.8ml(88mmol)

It refined residue which it acquires with silica gel column chromatography (chloroform: ethylacetate=4 : 1), 358 mg (77%) it acquired 2 -cyano-6- with {(4 -*t*-butoxycarbonyl methyl cyclohexyl ) amino carbonyl } methyl } naphthalene (trans: cis=78:22) as colorless solid.

<sup>1H-nmr (500 MHz, CD Cl<sub>3</sub>) trans isomer; de  
<sub>TMS :8.21 (s, 1H ), 7.90 - 7.84 (2 H ), 7.77 (s, 1H ), 7.61 (dd, J=8.5, 1.6 Hz, 1H ), 7.52(dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1H ), 5.29 (d, J=7.5 Hz, 1H ), 4.05 (s, 1H ), 3.72 (s, 2H ), 2.08 (d, J=7.0 Hz, 2H ), 1.95 (m, 2H ), 1.74 (m, 2H ), 1.7 - 1.6(1 H ), 1.42 (s, 9H ), 1.15 - 0.95 (m, 4H )

MS (EI ): 406 (M<sup>+</sup>), 350

[0148]

2 - {(4 -*t*-butoxycarbonyl methyl cyclohexyl ) amino carbonyl } methyl } - It converted to compound (38) from 6 -cyano naphthalene, with method which is similar to Working Example 3.

Reacting with hydrogen sulfide 6 -cyano compound 327 mg (0.805 mmol ), triethylamine 0.8 ml of namely, starting material and in the mixed solution of pyridine 8 ml, it acquired thio carbamoyl body which corresponds.

This thio carbamoyl body iodomethane 0.75 ml (12 mmol ) with reacting in acetone 10 ml, it acquired thio imidate body which corresponds.

This thio imidate body ammonium acetate 87 mg (1.1 mmol ) with reacting in methanol 6.5 ml, compound (38)(trans: cis=75:25 ) which is a amidino body which corresponds 355 mg (85%) it acquired with iodide hydrogen acid salt as pale yellow solid.

<sup>1H-nmr (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) trans isomer; de  
<sub>TMS :9.30 (bs, 4H ), 8.44 (s, 1H ), 8.09 (d, J=8.7 Hz, 1H ), 8.02 (d, J=8.6 Hz, 1H ), 7.88 (s, 1H ), 7.80(dd, J=8.6, 1.8 Hz, 1H ), 7.59 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H ), 3.61 (s, 2H ), 3.46 (m ), 2.07 (d, J=7.0 Hz, 2H ), 1.85 - 1.75 (2 H ), 1.73 - 1.63(2 H ), 1.59 (m, 1H ), 1.39 (s, 9H ), 1.25 - 1.12 (m, 2H ), 1.05 - 0.95 (m, 2H )

[0149]

Working Example 7

2 -amidino-6- {(4 -carboxymethyl cyclohexyl ) amino carbonyl } methyl } naphthalene {compound (37)}

It melted iodide hydrogen acid salt 334 mg (0.606 mmol ) of compound (38) in methylene chloride 24 ml, trifluoroacetic acid 6.8 ml (88 mmol ) added to this solution, 3 hours agitated

加え、室温で3時間攪拌した。

反応液から低沸点物を減圧下に留去し、残渣をRP-18 カラムクロマトグラフィー(メタノール:水=70:30)により精製し、化合物(37)(トランス:シス=73:27)をトリフルオロ酢酸塩で褐色固体として291mg(定量的)得た。

<sup>1</sup>H-NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) トランス体 δ<sub>TMS</sub>: 9.43 (s, 2H), 9.32 (s, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.09 (d, J=8.7Hz, 1H), 8.02 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.81 (dd, J=8.6, 1.8Hz, 1H), 7.59 (dd, J=8.5, 1.5Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.48 (m), 2.09 (d, J=7.0Hz, 2H), 1.85 - 1.75 (2H), 1.75 - 1.65 (2H), 1.60 (m, 1H), 1.27 - 1.12 (m, 2H), 1.08 - 0.95 (m, 2H)

[0150]

#### 実施例 8

6-シアノ-2-ナフトキシ酢酸 6-シアノ-2-ナフトール 2.17g(12.8mmol)を N,N-ジメチルホルムアミド 50ml に溶解し、この溶液にプロモ酢酸メチル 1.45ml(15.3mmol) および炭酸カリウム 2.66g(19.2mmol)を加え、60 deg C で2時間攪拌した。

反応液を室温にもどし、これを水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和重曹水、水および飽和食塩水で洗浄した。

無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去し、6-シアノ-2-ナフトキシ酢酸メチルを無色固体として2.88g(93%)得た。

[0151]

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>TMS</sub>: 8.15 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.83 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.57 (dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 7.34 (dd, J=9.0, 2.6Hz, 1H), 7.09 (d, J=2.4Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.85 (s, 3H)

[0152]

6-シアノ-2-ナフトキシ酢酸メチル 2.81g(11.7mmol)をエタノール 50ml に溶解し、この溶液に氷冷下 1N 水酸化ナトリウム水溶液 14ml を加え、このあと室温にもどして1時間攪拌した。

この反応液に 1N 塩酸を加えて酸性(pH2~3)とし、析出した固体を濾取し、6-シアノ-2-ナフトキシ酢酸を無色固体として2.49g(94%)得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>TMS</sub>: 8.43 (s, 1H), 7.93 (d,

with room temperature.

From reaction mixture it removed low boiling substance under vacuum, it refined the residue with RP-18 column chromatography (methanol:water=70:30), compound (37) (trans: cis=73:27) 291 mg (quantitative) it acquired with trifluoroacetate as brown solid.

<sup>1H-nmr (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) trans isomer; de <sub>TMS : 9.43 (s, 2H), 9.32 (s, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.09 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.02 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.88(s, 1H), 7.81 (dd, J=8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.59 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.48 (m), 2.09 (d, J=7.0 Hz, 2H), 1.85 - 1.75 (2H), 1.75- 1.65 (2H), 1.60 (m, 1H), 1.27 - 1.12 (m, 2H), 1.08 - 0.95 (m, 2H)

[0150]

#### Working Example 8

6-cyano-2-naphthoxy acetic acid 6-cyano-2-naphthol 2.17g it melted (12.8 mmol) in N, N- dimethylformamide 50 ml, to this solution 2 hours itagitated with 60 deg C methyl bromoacetate 1.45 ml (15.3 mmol) and including potassium carbonate 2.66g (19.2 mmol).

You reset reaction mixture to room temperature, this poured to underwater, extracted with ethylacetate, washed extracted liquid with sodium bicarbonate-saturated water, water and saturated saline.

After drying with anhydrous magnesium sulfate, it removed low boiling substance under vacuum, 2.88 g (93%) it acquired 6-cyano-2-naphthoxy methyl acetate as colorless solid.

[0151]

<sup>1H-nmr (CD Cl<sub>3</sub>); de <sub>TMS : 8.15 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.57 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.34 (dd, J=9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J=2.4 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.85 (s, 3H)

[0152]

6-cyano-2-naphthoxy methyl acetate 2.81g it melted (11.7 mmol) in ethanol 50 ml, it reset to room temperature after this in this solution including under ice cooling 1N sodium hydroxide water solution 14 ml, 1 hour agitated.

acidic (pH 2~3) with it did in this reaction mixture including 1 N hydrochloric acid, it filtered solid which was precipitated, 2.49 g (94%) it acquired 6-cyano-2-naphthoxy acetic acid as colorless solid.

<sup>1H-nmr (DMSO-d<sub>6</sub>); de <sub>TMS : 8.43 (s, 1H), 7.93

J=9.0Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.29 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.29 (s, 2H)

(d, J=9.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.29 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.29 (s, 2H)

IR (KBr):				3400,	2210,	1615,	1260,	1225	cm-1	
IR (KBr):				3400,	2210,	1615,	1260,	1225	cm<SP>-1</SP>	
mp		> 300	°C							
mp		> 300	*							

[0153]

## 実施例 9

## 4-ピペリジル酢酸メチル

4-ピペリドン塩酸塩 50.6g(373mmol)にテトラヒドロフラン 200mlを加え、次いで水酸化ナトリウム 14.9g(373mmol)を水 100mlに溶解した溶液を加えた。

この溶液に、塩化ベンジルオキシカルボニル 54ml(378mmol)をテトラヒドロフラン 30mlに溶解した溶液、および水酸化ナトリウム 14.9g(373mmol)を水 100mlに溶解した溶液を氷冷下に同時に 30 分間かけて滴下し、そのあと室温で 2.5 時間攪拌した。

反応液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水および水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去して、N-ベンジルオキシカルボニル-4-ピペリドンに淡黄色油状として 77.4g(89%)得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>TMS</sub>: 7.38 - 7.36 (m, 5H), 5.17 (s, 2H), 3.78 (t, J=6.2Hz, 4H), 2.44 (t, J=6.1Hz, 4H)

[0154]

N-ベンジルオキシカルボニル-4-ピペリドン 4.52g(19.4mmol)およびジメチルホスホノ酢酸メチル 3.2ml(20mmol)をベンゼン 50mlに溶解し、この溶液にナトリウム 1.24g(53.9mmol)をメタノール 13mlに溶解したナトリウムメトキシド溶液を氷冷下に加え、そのあと室温で 3.5 時間攪拌した。

この反応液を減圧下に濃縮し、残液を酢酸エチルで抽出し、抽出液は飽和食塩水および水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去した。

[0153]

## Working Example 9

## 4-bipyridyl methyl acetate

4-piperidone acetate 50.6g solution which next melts sodium hydroxide 14.9g (373 mmol) in water 100 ml including tetrahydrofuran 200 ml, was added to (373 mmol).

In this solution, 30 min applying solution, which melts benzyloxycarbonyl chloride 54 ml (378 mmol) in tetrahydrofuran 30 ml and solution which melts sodium hydroxide 14.9g (373 mmol) in water 100 ml simultaneously on under ice cooling, it dripped, after that 2.5 hours agitated with room temperature.

It extracted reaction mixture with ethylacetate, washed extracted liquid with the saturated saline, and water after drying with anhydrous magnesium sulfate, removing low boiling substance under vacuum, 77.4 g (89%) it acquired with N- benzyloxycarbonyl-4- piperidone as the pale yellow oily.

<sup>1H-nmr (CD Cl<sub>3</sub>); de <sub>TMS : 7.38 - 7.36 (m, 5H), 5.17 (s, 2H), 3.78 (t, J=6.2 Hz, 4H), 2.44 (t, J=6.1 Hz, 4H)

[0154]

N- benzyloxycarbonyl-4- piperidone 4.52g (19.4 mmol) and it melted dimethyl phosphono methyl acetate 3.2 ml (20 mmol) in benzene 50 ml, after that 3.5 hours it agitated with room temperature sodium methoxide solution which melts sodium 1.24g (53.9 mmol) in methanol 13 ml in this solution in addition to under ice cooling.

It concentrated this reaction mixture under vacuum, extracted residual liquid with ethylacetate, washed extracted liquid with saturated saline, and water after drying with anhydrous magnesium sulfate, it removed low boiling substance under vacuum.

得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1~2:1)により精製し、N-ベンジルオキシカルボニル-4-ピペリジリデン酢酸メチルを淡黄色油状として3.64g(65%)得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>TMS</sub>: 7.38 - 7.33 (m, 5H), 5.73 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.57 (dd, J=11.0, 4.8Hz, 4H), 2.96 (t, J=5.6Hz, 2H), 2.30 (t, J=5.5Hz, 2H)

【0155】

N-ベンジルオキシカルボニル-4-ピペリジリデン酢酸メチル 1.54g(5.32mmol)をメタノール 100ml に溶解し、この溶液に 10%パラジウム炭素 1.32g を加え、水素雰囲気下、室温で 20 時間攪拌した。

反応液を濾過したのち、濾液から低沸点物を減圧下に留去し、4-ピペリジリデン酢酸メチルをペースト状として 730mg(87%)得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>TMS</sub>: 3.58 (s, 3H), 2.91 - 2.85 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 2.14 (d, J=13.0Hz, 2H), 1.53 (d, J=12.0Hz, 2H), 1.02 (ddd, J=24.0, 12.0, 4.0Hz, 2H)

【0156】

実施例 10

2-アミノ-6-[[ (4-メトキシカルボニルメチルピペリジノ)カルボニル]メトキシ]ナフタレン〔化合物 (9)〕

6-シアノ-2-ナフトキシ酢酸 834mg(3.67mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド 15ml に溶解し、この溶液に 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩塩 704mg(3.67mmol)および 4-ピペリジリデン酢酸メチル 577mg(3.67mmol)を加え、室温で 16 時間攪拌した。

反応液を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水および水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去した。

得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=5:5~1:9)により精製し、2-シアノ-6-[[ (4-メトキシカルボニルメチルピペリジノ)カルボニル]メトキシ]ナフタレンを無色固体として 448mg(33%)得た。

【0157】

<sup>1</sup>H-NMR(500MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>TMS</sub>: 8.15 (s, 1H), 7.82 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.80 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.57 (dd, J=8.5, 1.6Hz, 1H), 7.30 (dd, J=9.0,

It refined residue which it acquires with silica gel column chromatography (n- hexane: ethylacetate=4 : 1~2:1 ), 3.64 g (65%) it acquired with N- benzyloxycarbonyl-4- ピペ jp9 di jp9 デン methyl acetate as pale yellow oily.

<sup>1H-nmr (CD Cl<sub>3</sub>);de <sub>TMS : 7.38 - 7.33 (m, 5H ), 5.73 (s, 1H ), 5.15 (s, 2H ), 3.69 (s, 3H ), 3.57 (dd, J=11.0, 4.8 Hz, 4H ), 2.96 (t, J=5.6 Hz, 2H ),2.30 (t, J=5.5 Hz, 2H )

【0155】

It melted N- benzyloxycarbonyl-4- ピペ jp9 di jp9 デン methyl acetate 1.54g (5.32 mmol ) in methanol 100 ml, to this solution under hydrogen atmosphere, 20 hour it agitated with room temperature including 10% palladium-carbon 1.32g.

After filtering reaction mixture, from filtrate it removed low boiling substance under vacuum, 730 mg (87%) it acquired 4 -bipyridyl methyl acetate as paste.

<sup>1H-nmr (CD Cl<sub>3</sub>);de <sub>TMS : 3.58 (s, 3H ), 2.91 - 2.85 (m, 2H ), 2.42 (m, 2H ), 2.14 (d, J=13.0 Hz, 2H ), 1.53 (d, J=12.0 Hz, 2H ),1.02 (ddd, J=24.0, 12.0, 4.0 Hz, 2H )

【0156】

Working Example 10

2 -amidino-6- { {(4 -methoxycarbonyl methyl piperidino ) carbonyl } methoxy } naphthalene {compound (9)}

6 -cyano -2- naphthoxy acetic acid 834 mg it melted (3.67 mmol ) in N, N- dimethylformamide 15 ml, to this solution 16 hours itagitated with room temperature 1 - (3 -dimethylaminopropyl ) - 3 -ethyl carbodiimide acetate 704 mg (3.67 mmol ) and 4 -bipyridyl methyl acetate 577 mg including(3.67 mmol ).

You poured reaction mixture to underwater, extracted with ethylacetate, washed extracted liquid with saturated saline, and water after drying with anhydrous magnesium sulfate,you removed low boiling substance under vacuum.

It refined residue which it acquires with silica gel column chromatography (n- hexane: ethylacetate=5:5~1:9 ), 448 mg (33%)it acquired 2 -cyano-6- with { {(4 -methoxycarbonyl methyl piperidino ) carbonyl } methoxy } naphthalene as colorless solid.

【0157】

<sup>1H-nmr (500 MHz, CD Cl<sub>3</sub>);de <sub>TMS : 8.15 (s, 1H ), 7.82 (d, J=9.0 Hz, 1H ), 7.80 (d, J=8.5 Hz, 1H ), 7.57 (dd, J=8.5, 1.6 Hz, 1H ), 7.30 (dd, J=9.0, 2.6 Hz, 1H ), 7.22

2.6Hz, 1H), 7.22 (d, J=2.4Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.61 - 4.54 (m, 1H), 4.04 - 3.97 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.13 (td, J=12.7, 1.7Hz, 1H), 2.67 (td, 1H, J=12.7, 2.4Hz, 1H), 2.24 (d, J=6.8Hz, 2H), 2.16 - 1.95 (m, 1H), 1.89 - 1.71 (m, 2H), 1.30 - 1.11 (m, 2H)

#### 【0158】

2-シアノ-6-[[ (4-メトキシカルボニルメチルピペリジノ)カルボニル]メトキシ]ナフタレンから化合物(9)への変換は、実施例3と同様の方法で行なった。

すなわち、原料の2-シアノ体 448mg(1.22mmol)、トリエチルアミン 2ml およびピリジン 14ml の混合液中で硫化水素と反応させ、対応するチオカルバモイル体を得た。

このチオカルバモイル体をアセトン 10ml 中でヨードメタン 1.0ml(16mmol)と反応させ、対応するチオイミダート体を得た。

このチオイミダート体をメタノール 5ml 中で酢酸アンモニウム 500mg(6.49mmol)と反応させ、対応するアミジノ体である化合物(9)を酢酸塩で褐色固体として 128mg(21%)得た。

なお、シリカゲルカラムクロマトグラフィーの溶出液は塩化メチレン:メタノール=9:1~7:3を用いた。

#### 【0159】

<sup>1</sup>H-NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>TMS</sub>: 10.26 - 8.90 (br, 3H), 8.41 (s, 1H), 8.01 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.77 (dd, J=8.7, 1.9Hz, 1H), 7.40 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.36 (dd, J=8.9, 2.4Hz, 1H), 4.99 (d, J=6.0Hz, 2H), 4.30 (d, J=12.5Hz, 1H), 3.86 (d, J=13.6Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.09 (t, J=12.6Hz, 1H), 2.67 (t, J=12.6Hz, 1H), 2.29 (d, J=7.0Hz, 2H), 2.00 - 1.95 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.74 - 1.67 (m, 2H), 1.29 - 1.24 (m, 1H), 1.08 - 1.02 (m, 1H)

#### 【0160】

##### 実施例 11

2-アミジノ-6-[[ (4-カルボキシメチルピペリジノ)カルボニル]メトキシ]ナフタレン[化合物(8)]

化合物(9)の酢酸塩 86mg(0.17mmol)にエタノール 5ml および 1N 水酸化ナトリウム水溶液 0.87ml(0.87mmol)を加え、室温で 1 時間攪拌した。

この反応液にトシル酸一水和物を加えて中和し、析出した固体を水とエタノールの混合溶媒から再結晶し、化合物(8)をトシル酸塩で黄色結

(d, J=2.4 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.61 - 4.54 (m, 1H), 4.04 - 3.97 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.13 (td, J=12.7, 1.7 Hz, 1H), 2.67 (td, 1H, J=12.7, 2.4 Hz, 1H), 2.24 (d, J=6.8 Hz, 2H), 2.16 - 1.95 (m, 1H), 1.89 - 1.71 (m, 2H), 1.30 - 1.11 (m, 2H)

#### 【0158】

2 -cyano-6- it converted to compound (9) from { (4-methoxycarbonyl methyl piperidino ) carbonyl } methoxy } naphthalene, with the method which is similar to Working Example 3.

Reacting with hydrogen sulfide 2 -cyano compound 448 mg (1.22 mmol ), triethylamine 2 ml of namely, starting material and in the mixed solution of pyridine 14 ml, it acquired thio carbamoyl body which corresponds.

This thio carbamoyl body iodomethane 1.0 ml (16 mmol ) with reacting in acetone 10 ml, it acquired thio imide body which corresponds.

This thio imide body ammonium acetate 500 mg (6.49 mmol ) with reacting in methanol 5 ml, compound (9) which is a amidino body which corresponds 128 mg (21%) it acquired with acetic acid salt as brown solid.

Furthermore, eluate of silica gel column chromatography used methylene chloride: methanol=9 : 1~7:3.

#### 【0159】

<sup>1</sup>H-nmr (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>TMS</sub>: 10.26 - 8.90 (br, 3H), 8.41 (s, 1H), 8.01 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.77 (dd, J=8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.40 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.36 (dd, J=8.9, 2.4 Hz, 1H), 4.99 (d, J=6.0 Hz, 2H), 4.30 (d, J=12.5 Hz, 1H), 3.86 (d, J=13.6 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.09 (t, J=12.6 Hz, 1H), 2.67 (t, J=12.6 Hz, 1H), 2.29 (d, J=7.0 Hz, 2H), 2.00 - 1.95 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.74 - 1.67 (m, 2H), 1.29 - 1.24 (m, 1H), 1.08 - 1.02 (m, 1H)

#### 【0160】

##### Working Example 11

2 -amidino-6- { (4 -carboxymethyl piperidino ) carbonyl } methoxy } naphthalene { compound (8) }

To acetic acid salt 86 mg (0.17 mmol ) of compound (9) 1 hour it agitated with room temperature including ethanol 5 ml and 1 N sodium hydroxide water solution 0.87 ml (0.87 mmol ).

It neutralized in this reaction mixture including tosyl acid monohydrate, recrystallization it did the solid which was precipitated from mixed solvent of water and the ethanol,

晶として 29mg(38%)得た。

<sup>1</sup>H-NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>TMS</sub>: 12.09 (s, 1H), 9.33 (s, 2H), 8.87 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.01 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.77 (dd, J=8.7, 1.9Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.40 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.36 (dd, J=9.0, 2.5Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.02 (d, J=14.0Hz, 1H), 4.98 (d, J=14.0Hz, 1H), 4.30 (d, J=12.0Hz, 1H), 3.86 (d, J=13.0Hz, 1H), 3.09 (t, J=12.0Hz, 1H), 2.64 (t, J=13.0Hz, 1H), 2.29 (s, 1.5H), 2.18 (d, J=7.0Hz, 2H), 1.97 - 1.91 (m, 1H), 1.76 - 1.70 (m, 2H), 1.28 - 1.21 (m, 1H), 1.07 - 1.01 (m, 1H)

[0161]

#### 実施例 12

2-アミノ-6-[(4-メトキシカルボニルシクロヘキシル)アミノカルボニル]メトキシ]ナフタレン[化合物(2)]

約-15 deg Cに冷却したメタノール 10mlに塩化チオニル 2.6ml(36mmol)を滴下し、次いで 4-アミノシクロヘキサノカルボン酸 1.37g(9.57mmol)を徐々に加え、そのあと室温にもどし 3 日間撹拌した。

反応液を減圧下に濃縮し、析出した固体を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄し、4-アミノシクロヘキシルカルボン酸メチルを塩酸塩で無色固体として 1.69g(91%)得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>TMS</sub>: 8.30 - 8.00 (bs, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.10 - 2.80 (m, 1H), 2.60 (m, 0.6H), 2.25 (m, 0.4H), 2.12 - 1.35 (m, 8H)

[0162]

6-シアノ-2-ナフトキシ酢酸 603mg(2.65mmol)を塩化メチレン 10ml に溶解し、この溶液に 2-クロロ-4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン 490mg(2.65mmol)および N-メチルモルホリン 0.31ml(2.7mmol)を氷冷下に加え、そのまま 3 時間撹拌した。

この反応液に、4-アミノシクロヘキシルカルボン酸メチル塩酸塩 513mg(2.7mmol)および N-メチルモルホリン 0.31ml(2.7mmol)を塩化メチレン 10ml に溶解した溶液を氷冷下に加え、このあと室温にもどし、これを 20 時間撹拌した。

反応液を減圧下に濃縮したのち、酢酸エチルで希釈し、0.2N 塩酸、飽和食塩水および水で洗浄した。

compound (8) 29 mg (38%) it acquired with tosylate as the yellow crystal.

<sup>1H-nmr (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); de <sub>TMS : 12.09 (s, 1H), 9.33 (s, 2H), 8.87 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.01 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.77 (dd, J=8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.36 (dd, J=9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.02 (d, J=14.0 Hz, 1H), 4.98 (d, J=14.0 Hz, 1H), 4.30 (d, J=12.0 Hz, 1H), 3.86 (d, J=13.0 Hz, 1H), 3.09 (t, J=12.0 Hz, 1H), 2.64 (t, J=13.0 Hz, 1H), 2.29 (s, 1.5H), 2.18 (d, J=7.0 Hz, 2H), 1.97 - 1.91 (m, 1H), 1.76 - 1.70 (m, 2H), 1.28 - 1.21 (m, 1H), 1.07 - 1.01 (m, 1H)

[0161]

#### Working Example 12

2-amidino-6- {(4-methoxycarbonyl cyclohexyl) amino carbonyl } methoxy } naphthalene {compound (2)}

Approximately, - it dripped thionyl chloride 2.6 ml (36 mmol) to methanol 10 ml which was cooled in 15 deg C, 4-amino cyclohexanecarboxylic acid 1.37g added (9.57 mmol) next, gradually after that reset to room temperature and 3-day period agitated.

It concentrated reaction mixture under vacuum, it filtered solid which was precipitated, washed with diethyl ether, 4-amino cyclohexyl carboxylic acid methyl 1.69 g (91%) it acquired with acetate as colorless solid.

<sup>1H-nmr (DMSO-d<sub>6</sub>); de <sub>TMS : 8.30 - 8.00 (bs, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.10 - 2.80 (m, 1H), 2.60 (m, 0.6H), 2.25 (m, 0.4H), 2.12 - 1.35 (m, 8H)

[0162]

6-cyano-2-naphthoxy acetic acid 603 mg it melted (2.65 mmol) in methylene chloride 10 ml, 3 hours it agitated that way to this solution 2-chloro-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazine 490 mg (2.65 mmol) and N-methylmorpholine 0.31 ml (2.7 mmol) in addition to under ice cooling.

In this reaction mixture, you reset to room temperature after this 4-amino cyclohexyl carboxylic acid methyl acetate 513 mg (2.7 mmol) and the solution which melts N-methylmorpholine 0.31 ml (2.7 mmol) in methylene chloride 10 ml in addition to under ice cooling, 20 hour agitated this.

After concentrating reaction mixture under vacuum, it diluted with the ethylacetate, washed with 0.2 N hydrochloric acid, saturated saline and water.

無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去した。

得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1)により精製し、2-シアノ-6-[[[(4-メトキシカルボニルシクロヘキシル)アミノカルボニル]メトキシ]ナフタレンを無色固体として 687mg(71%)得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>TMS</sub>: 8.17 (s, 1H), 7.83 (d, J=9.9Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.35 - 7.26 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.62 - 6.30 (dx2, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.13 - 3.75 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.60 - 2.20 (m, 1H), 2.05 - 1.10 (m, 8H)

【0163】

2-シアノ-6-[[[(4-メトキシカルボニルシクロヘキシル)アミノカルボニル]メトキシ]ナフタレンから化合物(2)への変換は、実施例 3 と同様に行なった。

すなわち、原料の 2-シアノ体 683mg(1.86mmol)をトリエチルアミン 2ml およびピリジン 20ml の混合液中で硫化水素と反応させ、対応するチオカルバモイル体を得た。

このチオカルバモイル体をアセトン 15ml 中でヨードメタン 1.5ml(24mmol)と反応させ、対応するチオイミダート体を得た。

このチオイミダート体をメタノール 10ml 中で酢酸アンモニウム 108mg(1.40mmol)と反応させ、対応するアミジノ体である化合物(2)をよう化水素酸塩で黄色固体として 219mg(23%)得た。

なお、シリカゲルカラムクロマトグラフィーの溶出液は塩化メチレン:メタノール=19:1~9:1 を用いた。

<sup>1</sup>H-NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>TMS</sub>: 9.10 (m, 3H), 8.40 (s, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.78 (dd, J=8.6, 1.7Hz, 1H), 7.42 - 7.39 (m, 2H), 4.66, 4.64 (each s, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 1.95 - 1.25 (m, 8H)

【0164】

#### 実施例 13

2-アミジノ-6-[[[(4-カルボキシシクロヘキシル)アミノカルボニル]メトキシ]ナフタレン〔化合物(1)〕

化合物(2)218mg(0.426mmol)にエタノール 10ml および 1N 水酸化ナトリウム水溶液 5ml を加え、室温で 1 時間攪拌した。

この反応液に 1N 塩酸を加えて酸性(pH2~3)と

After drying with anhydrous magnesium sulfate, low boiling substance was removed under vacuum.

It refined residue which it acquires with silica gel column chromatography (n- hexane: ethylacetate=1:1 ), 687 mg (71%)it acquired 2 -cyano-6- with { {(4 -methoxycarbonyl cyclohexyl ) amino carbonyl } methoxy } naphthalene as colorless solid.

<sup>1H-nmr (CD Cl<sub>3</sub>);de <sub>TMS : 8.17 (s, 1H ), 7.83 (d, J=9.9 Hz, 1H ), 7.83 (d, J=8.6 Hz, 1H ), 7.60 (d, J=8.6 Hz, 1H ), 7.35 - 7.26 (m, 1H ), 7.12 (m, 1H ), 6.62 - 6.30 (dx2, 1H ), 4.62 (s, 2H ), 4.13 - 3.75 (m, 1H ), 3.67 (s, 3H ), 2.60 - 2.20(m, 1H ), 2.05 - 1.10 (m, 8H )

[0163]

2 -cyano-6- it converted to compound (2) from { {(4 -methoxycarbonyl cyclohexyl ) amino carbonyl } methoxy } naphthalene, in sameway as Working Example 3.

2 -cyano compound 683 mg (1.86 mmol ) of namely, starting material reacting with hydrogen sulfide in mixed solution of triethylamine 2 ml and pyridine 20 ml, it acquired thio carbamoyl body which corresponds.

This thio carbamoyl body iodomethane 1.5 ml (24 mmol ) with reacting in acetone 15 ml, it acquired thio imidate body which corresponds.

This thio imidate body ammonium acetate 108 mg (1.40 mmol ) with reacting in methanol 10 ml, compound (2)which is a amidino body which corresponds 219 mg (23%) it acquired with iodide hydrogen acid salt as yellow solid.

Furthermore, eluate of silica gel column chromatography used methylene chloride: methanol=1 9 : 1~9 : 1.

<sup>1H-nmr (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>);de <sub>TMS : 9.10 (m, 3H ), 8.40 (s, 1H ), 8.02 (m, 1H ), 7.98 (m, 1H ), 7.78 (dd, J=8.6, 1.7 Hz, 1H ), 7.42 - 7.39 (m, 2H ), 4. 66 and 4. 64 (each s, 2H ), 3.80 (m, 1H ), 3.59 (s, 3H ), 2.25 (m, 1H ), 1.95 - 1.25(m, 8H )

[0164]

#### Working Example 13

2 -amidino-6- { {(4 -carboxy cyclohexyl ) amino carbonyl } methoxy } naphthalene { compound (1) }

compound (2) to 218 mg (0.426 mmol ) 1 hour it agitated with room temperature including ethanol 10 ml and 1 N sodium hydroxide water solution 5 ml.

acidic (pH 2~3 ) with it did in this reaction mixture including



し、減圧下にエタノールを留去した。

ここで析出した結晶を濾取し、少量の水で洗浄して、化合物(1)を塩酸塩で無色固体として 67mg(39%)得た。

<sup>1</sup>H-NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>TMS</sub>: 12.10 (bs, 1H), 9.42 (bs, 2H), 9.18 (bs, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.07 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.98 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.80 (dd, J=8.6, 1.6Hz, 1H), 7.41 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 2.14 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 1.93 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.33 (m, 4H)

[0165]

#### 実施例 14

6-シアノ-2-ナフタレンカルボン酸 6-ブロモ-2-ナフトアルデヒド 2.00g(8.51mmol)に 2-メチル-2-ブテン 9.0ml(85mmol)および t-ブタノール 50ml を加えた。

この混合溶液に、亜塩素酸ナトリウム (85%) 1.16g(10.9mmol)およびリン酸二水素ナトリウム二水和物 1.08g(6.92mmol)を水 8.6ml に溶解した溶液を室温で滴下し、そのあと 1 日攪拌した。

反応液に 6N 水酸化ナトリウム水溶液を加えアルカリ性としたのち、水 120ml を加え、ジエチルエーテルで洗浄した。

水層を濃塩酸で酸性(pH1~2)とし、析出した固体を濾取し、6-ブロモ-2-ナフタレンカルボン酸を無色固体として 1.48g(69%)得た。

[0166]

6-ブロモ-2-ナフタレンカルボン酸 1.00g(3.98mmol)にジエチルエーテルを 15ml 加え、この混合液にベンジルアルコール 908mg(8.40mmol)および 4-ジメチルアミノピリジン 49mg(0.40mmol)を加え、次いでジシクロヘキシルカルボジイミド 908mg(4.40mmol)を加え、室温で 42 時間攪拌した。

反応液を濾過し、濾液から低沸点物を減圧下に留去した。

得られた残渣を酢酸エチルと n-ヘキサンの混合溶媒から再結晶し、6-ブロモ-2-ナフタレンカルボン酸ベンジルを無色結晶として 620mg(45%)得た。

[0167]

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>TMS</sub>: 8.61 (s, 1H), 8.13 (dd, J=8.7, 1.6Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.83 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.80 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.62 (dd, J=8.7,

1 Nhydrochloric acid, removed the ethanol under vacuum.

It filtered crystal which was precipitated here, washed with the water of trace, compound (1) 67 mg (39%) it acquired with the acetate as colorless solid.

<sup>1</sup>H-nmr (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ<sub>TMS</sub>: 12.10 (bs, 1H), 9.42 (bs, 2H), 9.18 (bs, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.07 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.98 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.80 (dd, J=8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.41 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 2.14 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 1.93 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.33 (m, 4H)

[0165]

#### Working Example 14

6-cyano -2- naphthalenecarboxylic acid 6-bromo -2-naphthaldehyde 2.00g 2 -methyl -2- butene 9.0 ml (85 mmol ) and t-butanol 50 ml was added to (8.51 mmol ) .

In this mixed solution, chlorous acid sodium (85%) it dripped solution which melts sodium dihydrogen phosphate dihydrate 1.08g (6.92 mmol ) in water 8.6 ml 1.16 g (10.9 mmol ) and with room temperature, after that 1 day agitated.

In reaction mixture after making alkaline including 6 N sodium hydroxide water solutions, you washed with diethyl ether including water 120 ml.

acidic (pH 1~2 ) with it did water layer with concentrated hydrochloric acid, it filtered the solid which was precipitated, 1.48 g (69%) it acquired 6 -bromo -2- naphthalenecarboxylic acid as colorless solid.

[0166]

6 -bromo -2- naphthalenecarboxylic acid 1.00g 15 ml it added diethyl ether to (3.98 mmol ), to this mixed solution 42 hours it agitated with room temperature including benzyl alcohol 908 mg (8.40 mmol ) and 4 -dimethylamino pyridine 49 mg (0.40 mmol ), including dicyclohexyl carbodiimide 908 mg (4.40 mmol ) next.

reaction mixture was filtered, from filtrate low boiling substance was removed under the vacuum.

recrystallization it did residue which it acquires from mixed solvent of the ethylacetate and n- hexane, 620 mg (45%) it acquired 6 -bromo -2- naphthalenecarboxylic acid benzyl as colorless crystal.

[0167]

<sup>1</sup>H-nmr (CD Cl<sub>3</sub>); δ<sub>TMS</sub>: 8.61 (s, 1H), 8.13 (dd, J=8.7, 1.6 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.83 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.80 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.62 (dd, J=8.7, 1.6 Hz,

1.6Hz, 1H), 7.6 - 7.2 (m, 5H), 5.44 (s, 2H)

[0168]

6-ブロモ-2-ナフタレンカルボン酸ベンジル 600mg(1.76mmol)に 1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン 1.8ml を加え、次いでシアン化第一銅 220mg(2.46mmol)を加え、150 deg C で8時間攪拌した。

反応液を室温にもどし、これを酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水で洗浄し、水層を酢酸エチルで抽出した。

この抽出液と先の酢酸エチル層とを合わせて飽和食塩水および水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去した。

得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=5:1)により精製し、6-シアノ-2-ナフタレンカルボン酸ベンジルを無色固体として 210mg(42%)得た。

[0169]

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>TMS</sub>: 8.68 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.23 (dd, J=8.6, 1.6Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.69 (dd, J=8.6, 1.6Hz, 1H), 7.6 - 7.2 (m, 5H), 5.46 (s, 2H)

[0170]

6-シアノ-2-ナフタレンカルボン酸ベンジル 210mg(0.73mmol)をテトラヒドロフラン 2ml に溶解し、この溶液に 10%パラジウム炭素 21mg を加え、水素雰囲気下、室温で4時間攪拌した。

この反応液に0.5N水酸化リチウム水溶液 1.5ml を加え、析出物を溶解させたのち濾過し、濾紙上のパラジウム炭素を 0.5N 水酸化リチウム水溶液で洗浄し、濾液と洗浄液を合わせ、これを減圧下に濃縮したのち、ジエチルエーテルで洗浄した。

水層に濃塩酸を加え酸性(pH1~2)とし、析出した固体を濾取し、6-シアノ-2-ナフタレンカルボン酸を無色粉末として 100mg(69%)得た。

[0171]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>TMS</sub>: 8.72 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.33 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.17 (d, J=8.7Hz, 1H), 8.10 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.6Hz, 1H)

[0172]

実施例 15

1H), 7.6 - 7.2 (m, 5H), 5.44 (s, 2H)

[0168]

6-bromo-2-naphthalenecarboxylic acid benzyl 600 mg to (1.76 mmol) 8-hour it agitated with 150 deg C 1 and 3-dimethyl-2-imidazolidinone 1.8 ml including, including cuprous cyanide 220 mg (2.46 mmol) next.

You reset reaction mixture to room temperature, diluted this with ethylacetate, washed with sodium bicarbonate-saturated water, extracted water layer with ethylacetate.

This extracted liquid and ethyl acetate layer ahead together were washed with saturated saline and water, after drying with anhydrous magnesium sulfate, low boiling substance was removed under vacuum.

It refined residue which it acquires with silica gel column chromatography (n-hexane: ethylacetate=5:1), 210 mg (42%) it acquired 6-cyano-2-naphthalenecarboxylic acid benzyl as colorless solid.

[0169]

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>); δ<sub>TMS</sub>: 8.68 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.23 (dd, J=8.6, 1.6 Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.69 (dd, J=8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.6 - 7.2 (m, 5H), 5.46 (s, 2H)

[0170]

6-cyano-2-naphthalenecarboxylic acid benzyl 210 mg it melted (0.73 mmol) in tetrahydrofuran 2 ml, to this solution under hydrogen atmosphere, 4 hours it agitated with room temperature including 10% palladium-carbon 21 mg.

After melting precipitate in this reaction mixture including 0.5 N lithium hydroxide aqueous solution 1.5 ml, it filtered, washed palladium-carbon on filter paper with 0.5 N lithium hydroxide aqueous solution, adjusted the filtrate and wash liquid, after concentrating this under vacuum, it washed with diethyl ether.

acidic (pH 1~2) with it did in water layer including concentrated hydrochloric acid, it filtered solid which was precipitated, 100 mg (69%) it acquired 6-cyano-2-naphthalenecarboxylic acid as colorless powder.

[0171]

<sup>1</sup>H-nmr (DMSO-d<sub>6</sub>); δ<sub>TMS</sub>: 8.72 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.33 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.17 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.10 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.6 Hz, 1H)

[0172]

Working Example 15

## 4-アミノフェノキシ酢酸 t-ブチル

4-ニトロフェノール 13.9g(100mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド 20ml に溶解し、この溶液にブromo酢酸 t-ブチル 29.3g(150mmol)および炭酸カリウム 27.6g(200mmol)を加え、70 deg C で4時間攪拌した。

反応液を酢酸エチル 100ml で希釈し、これを水で洗浄し、水層を酢酸エチルで抽出した。

この抽出液と先の有機層を合わせて水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去した。

得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=5:1)により精製し、さらに酢酸エチルと n-ヘキサンの混合溶媒から再結晶し、4-ニトロフェノキシ酢酸 t-ブチルを淡黄色結晶として 21.8g(86%)得た。

[0173]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>TMS</sub>: 8.21 (d, J=7.1Hz, 2H), 7.13 (d, J=7.1Hz, 2H), 4.86 (s, 2H), 1.43 (s, 9H)

IR(KBr): 1740, 1590, 1500, 1330, 1240, 1160 cm<sup>-1</sup>

[0174]

4-ニトロフェノキシ酢酸 t-ブチル 19.3g(76.0mmol)をエタノール 100ml に溶解し、この溶液に10%パラジウム炭素 1.0gを加え、水素雰囲気下、室温で18時間攪拌した。

反応液を濾過し、濾液から低沸点物を減圧下に留去し、4-アミノフェノキシ酢酸 t-ブチルを淡褐色油状として 16.8g(99%)得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>TMS</sub>: 6.62 (d, J=6.6Hz, 2H), 6.49 (d, J=6.6Hz, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 1.41 (s, 9H)

IR(neat): 3350, 2950, 1740, 1510, 1220, 1150 cm<sup>-1</sup>

[0175]

## 実施例 16

2-アミジノ-6-[4-(t-ブトキシカルボニルメトキシ)アニリノカルボニル]ナフタレン[化合物(27)]

6-シアノ-2-ナフタレンカルボン酸 95mg(0.48mmol)に塩化メチレン 2ml および 2-クロロ-4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン 86mg(0.49mmol)を加え、次いで氷冷下に N-メチルモルホリン 0.054ml(0.49mmol)を加えてそ

## 4-aminophenoxy t-butyl acetate

4-nitro phenol 13.9g it melted (100 mmol ) in N, N-dimethylformamide 20 ml, to this solution 4 hours itagitated with 70 deg C bromoacetic acid t- butyl 29.3 g (150 mmol ) and including the potassium carbonate 27.6g (200 mmol ).

reaction mixture was diluted with ethylacetate 100 ml, this was washed with water,water layer was extracted with ethylacetate.

This extracted liquid and organic layer ahead were washed together with water,after drying with anhydrous magnesium sulfate, low boiling substance was removed under vacuum.

It refined residue which it acquires with silica gel column chromatography (n- hexane: ethylacetate=5:1 ), furthermore recrystallization did from mixed solvent of ethylacetate and n-hexane, 21.8 g (86%)it acquired 4 -nitro phenoxy t-butyl acetate as pale yellow crystal.

[0173]

<sup>1H-nmr (DMSO-d<sub>6</sub>);de <sub>TMS :8.21 (d, J=7.1 Hz, 2H ), 7.13 (d, J=7.1 Hz, 2H ), 4.86 (s, 2H ), 1.43 (s, 9H )

IR (KBr ): 1740, 1590, 1500, 1330, 1240 and 1160 cm<sup>-1</sup>

[0174]

4 -nitro phenoxy t-butyl acetate 19.3g it melted (76.0 mmol ) in ethanol 100 ml, to this solution under hydrogen atmosphere,18 -hour it agitated with room temperature including 10% palladium-carbon 1.0g.

It filtered reaction mixture, from filtrate removed low boiling substance under the vacuum, 16.8 g (99%) it acquired 4 -aminophenoxy t-butyl acetate as light brown oily.

<sup>1H-nmr (DMSO-d<sub>6</sub>);de <sub>TMS :6.62 (d, J=6.6 Hz, 2H ), 6.49 (d, J=6.6 Hz, 2H ), 4.63 (s, 2H ), 4.43 (s, 2H ), 1.41 (s, 9H )

IR (neat ): 3350, 2950, 1740, 1510, 1220 and 1150 cm<sup>-1</sup>

[0175]

## Working Example 16

2 -amidino-6- {4 - (t-butoxycarbonyl methoxy ) anilino carbonyl } naphthalene {compound (27)}

Next 3 hours it agitated that way to under ice cooling including N- methylmorpholine 0.054 ml (0.49 mmol ) 6 -cyano -2- naphthalenecarboxylic acid 95 mg to (0.48 mmol ) methylene chloride 2 ml and 2 -chloro-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazine 86 mg including (0.49

のまま 3 時間撹拌した。

この反応液に、4-アミノフェノキシ酢酸 t-ブチル 112mg(0.50mmol)を塩化メチレン 1ml に溶解した溶液を氷冷下に加え、そのあと室温にもどし、11 時間撹拌した。

反応液から低沸点物を減圧下に留去したのち酢酸エチルで希釈し、0.2N 塩酸で洗浄した。

水層は酢酸エチルで抽出し、抽出液を先の酢酸エチル層と合わせて水、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去した。

得られた残渣を酢酸エチルと n-ヘキサン混合溶媒から再結晶し、2-シアノ-6-[4-(t-ブトキシカルボニルメトキシ)アニリノカルボニル]ナフタレンを無色結晶として 121mg(63%)得た。

【0176】

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>TMS</sub>: 10.42 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.26 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.18 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.11 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.68 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.92 (d, J=9.0Hz, 2H), 4.63 (s, 2H), 1.42 (s, 9H)

【0177】

2-[4-(t-ブトキシカルボニルメトキシ)アニリノカルボニル]-6-シアノナフタレンから化合物(27)への変換は、実施例 3 と同様の方法で行なった。

すなわち、原料の 6-シアノ体 90mg(0.22mmol)をピリジン 2ml およびトリエチルアミン 0.2ml の混合液中で硫化水素と反応させ、対応するチオカルバモイル体を黄色粉末として 63mg 得た。

このチオカルバモイル体をアセトン 2.5ml 中ヨードメタン 0.18ml(2.9mmol)と反応させ、対応するチオイミダート体を黄色固体として 97mg 得た。

このチオイミダート体をメタノール 2ml 中酢酸アンモニウム 18mg(0.23mmol)と反応させ、対応するアミジノ体である化合物(27)をよう化水素酸塩で無色固体として 50mg(65%)得た。

なお、シリカゲルカラムクロマトグラフィーの溶出液はクロロホルム:メタノール=5:1 を用いた。

【0178】

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>TMS</sub>: 10.42 (s, 1H), 9.6 - 9.1 (br), 8.65 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.28 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.20 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.12 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.88 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.70 (d,

mmol ) .

In this reaction mixture, after that you reset to room temperature 4 -aminophenoxy t-butyl acetate 112 mg solution which melts (0.50 mmol ) in methylene chloride 1 ml in addition to under ice cooling, 11 hour agitated.

After from reaction mixture removing low boiling substance under vacuum, it diluted with ethylacetate, washed with 0.2 N hydrochloric acid.

It extracted water layer with ethylacetate, in combination with extracted liquid to ethyl acetate layer ahead, it washed with water, sodium bicarbonate-saturated water and saturated saline after drying with anhydrous magnesium sulfate, it removed low boiling substance under vacuum.

recrystallization it did residue which it acquires from ethylacetate, and the n- hexane mixed solvent 121 mg (63%) it acquired 2 -cyano-6- with { 4 - (t-butoxycarbonyl methoxy ) anilino carbonyl } naphthalene as the colorless crystal.

【0176】

<sup>1</sup>H-nmr (DMSO-d<sub>6</sub>); δ<sub>TMS</sub>: 10.42 (s, 1H ), 8.66 (s, 1H ), 8.63 (s, 1H ), 8.26 (d, J=8.8 Hz, 1H ), 8.18 (d, J=8.8 Hz, 1H ), 8.11 (d, J=8.8 Hz, 1H ), 7.87 (d, J=8.8 Hz, 1H ), 7.68 (d, J=9.0 Hz, 2H ), 6.92 (d, J=9.0 Hz, 2H ), 4.63 (s, 2H ), 1.42 (s, 9H )

【0177】

2 - { 4 - (t-butoxycarbonyl methoxy ) anilino carbonyl } - It converted to compound (27) from 6 -cyano naphthalene, with method which is similar to Working Example 3.

6 -cyano compound 90 mg (0.22 mmol ) of namely, starting material reacting with hydrogen sulfide in mixed solution of pyridine 2 ml and triethylamine 0.2 ml, 63 mg it acquired with thio carbamoyl body which corresponds as yellow powder.

This thio carbamoyl body is converted to 2 - { 4 - (t-butoxycarbonyl methoxy ) anilino carbonyl } - It converted to compound (27) from 6 -cyano naphthalene, with method which is similar to Working Example 3.

This thio imide body ammonium acetate 18 mg in methanol 2 ml (0.23 mmol ) with reacting, compound (27) which is a amidino body which corresponds 50 mg (65%) it acquired with iodide hydrogen acid salt as colorless solid.

Furthermore, eluate of silica gel column chromatography used chloroform: methanol=5:1.

【0178】

<sup>1</sup>H-nmr (DMSO-d<sub>6</sub>); δ<sub>TMS</sub>: 10.42 (s, 1H ), 9.6 - 9.1 (br ), 8.65 (s, 1H ), 8.52 (s, 1H ), 8.28 (d, J=8.8 Hz, 1H ), 8.20 (d, J=8.8 Hz, 1H ), 8.12 (d, J=7.3 Hz, 1H ), 7.88 (d, J=7.3 Hz, 1H ), 7.70 (d, J=9.1 Hz, 2H ), 6.92 (d, J=9.1 Hz, 2H ),

J=9.1Hz, 2H), 6.92 (d, J=9.1Hz, 2H), 4.63 (s, 2H), 1.43 (s, 9H)

【0179】

#### 実施例 17

2-アミノ-6-[4-(カルボキシメトキシ)アニリノカルボニル]ナフタレン[化合物(21)]

化合物(27)36mg(0.66mmol)にトリフルオロ酢酸 0.5mlを加え、室温で30分間攪拌した。

反応液にジエチルエーテル 2mlを加え、析出した固体を濾取して、化合物(21)をよう化水素酸塩で褐色固体として25mg(63%)得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>TMS</sub>: 13.4 - 12.6 (br), 10.45 (s, 1H), 9.49 (bs, 2H), 9.08 (bs, 2H), 8.68 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.32 (d, J=8.7Hz, 1H), 8.24 (d, J=8.7Hz, 1H), 8.15 (dd, J=8.5, 1.5Hz, 1H), 7.89 (dd, J=8.5, 1.5Hz, 1H), 7.71 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.95 (d, J=9.0Hz, 2H), 4.68 (s, 2H)

【0180】

#### 実施例 18

2-アミノ-6-[4-(メトキシカルボニルメトキシ)ベンゾイルオキシ]ナフタレン[化合物(68)]p-ヒドロキシ安息香酸ベンジル 20.0g(87.6mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド 200mlに溶解し、この溶液にブromo酢酸メチル 9.1ml(96mmol)および炭酸カリウム 18.2g(132mmol)を加え、60 deg Cで20時間攪拌した。

反応液を室温にもどし、これを水中に注ぎ、析出した固体を濾取して、p-メトキシカルボニルメトキシ安息香酸ベンジルを無色固体として23.7g(90%)得た。

【0181】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>TMS</sub>: 8.03 (d, 2H), 7.41 - 7.35 (m, 5H), 6.82 (d, 2H, J=8.9Hz), 5.33 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 3.80 (s, 3H)

mp 59 - 61 deg C

【0182】

p-メトキシカルボニルメトキシ安息香酸ベンジル 23.6g(78.6mmol)をメタノール 400mlに溶解し、この溶液に10%パラジウム炭素を2.4g加え、水素雰囲気下、室温で6時間攪拌した。

反応液を濾過したのち、濾液から低沸点物を減圧下に留去し、得られた固体をメタノールから再結晶し、p-メトキシカルボニルメトキシ安息香酸を無色結晶として14.9g(90%)得た。

4.63 (s, 2H), 1.43 (s, 9H)

【0179】

#### Working Example 17

2-amidino-6-{4-(carboxy methoxy) anilino carbonyl} naphthalene {compound (21)}

compound (27) to 36 mg (0.66 mmol) 30 min it agitated with room temperature including trifluoroacetic acid 0.5 ml.

Filtering solid which was precipitated including diethyl ether 2 ml, in the reaction mixture, compound (21) 25 mg (63%) it acquired with iodide hydrogen acid salt as the brown solid.

<sup>1</sup>H-nmr (DMSO-d<sub>6</sub>); δ<sub>TMS</sub>: 13.4 - 12.6 (br), 10.45 (s, 1H), 9.49 (bs, 2H), 9.08 (bs, 2H), 8.68 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.32 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.24 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.15 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.89 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.71 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.95 (d, J=9.0 Hz, 2H), 4.68 (s, 2H)

【0180】

#### Working Example 18

2-amidino-6- it melted {4-(methoxycarbonyl methoxy) benzoyl oxy} naphthalene {compound (68)} p-hydroxybenzoic acid benzyl 20.0 g (87.6 mmol) in the N, N-dimethylformamide 200 ml, to this solution 20 hour it agitated with 60 deg C methyl bromoacetate 9.1 ml (96 mmol) and including potassium carbonate 18.2g (132 mmol).

You reset reaction mixture to room temperature, this poured to underwater, filtering solid which was precipitated, 23.7 g (90%) you acquired with the p-methoxycarbonyl methoxy benzyl benzoate as colorless solid.

【0181】

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>); δ<sub>TMS</sub>: 8.03 (d, 2H), 7.41 - 7.35 (m, 5H), 6.82 (d, 2H, J=8.9 Hz), 5.33 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 3.80 (s, 3H)

mp 59 - 61 deg C

【0182】

It melted p-methoxycarbonyl methoxy benzyl benzoate 23.6g (78.6 mmol) in methanol 400 ml, to this solution 2.4 g added 10% palladium-carbon, under hydrogen atmosphere, 6 hours agitated with room temperature.

After filtering reaction mixture, from filtrate it removed low boiling substance under vacuum, recrystallization it did solid which is acquired from the methanol, 14.9 g (90%) it acquired with p-methoxycarbonyl methoxy benzoic acid as colorless solid.

[0183]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>TMS</sub>: 7.89 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.02 (d, J=9.0Hz, 2H), 4.91 (s, 2H), 3.71 (s, 3H)

IR(KBr): 2900, 1740, 1670, 1300 - 1250 cm<sup>-1</sup>

mp 170 - 173 deg C

[0184]

p-メトキシカルボニルメトキシ安息香酸 75mg(0.36mmol)をピリジン 3ml に溶解し、この溶液にジイソプロピルカルボジイミド 0.07ml(0.5mmol)および 6-アミノ-2-ナフトールメタンスルホン酸塩 101mg(0.36mmol)を加え、室温で 20 時間攪拌した。

反応液にジエチルエーテルを加え、析出した固体を濾取し、メタノールから再結晶し、化合物(68)をメタンスルホン酸塩で淡黄色結晶として 64mg(38%)得た。

[0185]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>TMS</sub>: 9.48 (bs, 2H), 9.14 (bs, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.22 (d, J=8.9Hz, 2H), 8.24 - 8.13 (m, 2H), 8.01 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.87 (dd, J=8.9, 0.8Hz, 1H), 7.66 (dd, J=8.9, 0.8Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.9Hz, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.36 (s, 3H) <sup>13</sup>C-NMR(50MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>TMS</sub>: 168.7, 165.6, 164.1, 162.2, 150.6, 135.6, 132.1, 130.8, 129.7, 129.4, 128.4, 125.5, 124.5, 123.5, 121.4, 119.0, 115.0, 64.7, 52.0, 39.8

IR(KBr): 3350, 3150, 1765, 1720, 1685, 1210, 1170 cm<sup>-1</sup>

MS(SIMS): 379 (MH<sup>+</sup>)

[0186]

実施例 19

2-アミノ-6-[4-(t-ブトキシカルボニルメトキシ)ベンゾイルオキシ]ナフタレン[化合物(69)]

p-ヒドロキシ安息香酸ベンジル 5.58g(24.4mmol)を N,N-ジメチルホルムアミド 80ml に溶解し、この溶液にブromo酢酸 t-ブチル 4.4ml(27mmol)および炭酸カリウム 5.14g(37.2mmol)を加え、60 deg C で 2 時間攪拌した。

反応液を室温にもどし、これを水中に注ぎ、析出した固体を濾取し、p-t-ブトキシカルボニルメトキシ安息香酸ベンジルを無色固体として 8.35g(定量的)得た。

crystal.

[0183]

<sup>1H-nmr (DMSO-d<sub>6</sub>);de <sub>TMS : 7.89 (d, J=9.0 Hz, 2H ), 7.02 (d, J=9.0 Hz, 2H ), 4.91 (s, 2H ), 3.71 (s, 3H )

IR (KBr ): 2900, 1740, 1670, 1300 - 1250 cm<sup>-1</sup>

mp 170 - 173 deg C

[0184]

It melted p- methoxycarbonyl methoxy benzoic acid 75 mg (0.36 mmol ) in pyridine 3 ml, to this solution 20 hour itagitated with room temperature including diisopropyl carbodiimide 0.07 ml (0.5 mmol ) and 6 -amidino -2- naphthol methane sulfonate 101 mg (0.36 mmol ).

It filtered solid which was precipitated including diethyl ether, in reaction mixture, recrystallization did from methanol, compound (68) 64 mg (38%) itacquired with methane sulfonate as pale yellow crystal.

[0185]

<sup>1H-nmr (DMSO-d<sub>6</sub>);de <sub>TMS : 9.48 (bs, 2H ), 9.14 (bs, 2H ), 8.56 (s, 1H ), 8.22 (d, J=8.9 Hz, 2H ), 8.24 - 8.13 (m, 2H ), 8.01 (d, J=0.8 Hz, 1H ), 7.87 (dd, J=8.9, 0.8 Hz, 1H ), 7.66 (dd, J=8.9, 0.8 Hz, 1H ), 7.18 (d, J=8.9 Hz, 2H ), 5.00 (s, 2H ), 3.73 (s, 3H ), 2.36 (s, 3H ) <sup>13C-nmr (50 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>);de <sub>TMS : 168.7, 165.6, 164.1, 162.2, 150.6, 135.6, 132.1, 130.8, 129.7, 129.4, 128.4, 125.5, 124.5, 123.5, 121.4, 119.0, 115.0, 64.7, 52.0, 39.8

IR (KBr): 3350 and 31 50, 1765, 1720, 1685, 1210 and 1170 cm<sup>-1</sup>

MS (SIMS ): 379 (MH<sup>+</sup>)

[0186]

Working Example 19

2 -amidino-6- {4 - (t-butoxycarbonyl methoxy ) benzoyl oxy} naphthalene {compound (69)}

It melted p- hydroxybenzoic acid benzyl 5.58 g (24.4 mmol ) in N, N- dimethylformamide 80 ml, to this solution 2 hours it agitated with 60 deg C bromoacetic acid t- butyl 4.4 ml (27 mmol ) and including potassium carbonate 5.14g (37.2 mmol ).

You reset reaction mixture to room temperature, this poured to underwater, you filtered solid which was precipitated, 8.35 g (quantitative ) you acquired with p- t-butoxycarbonyl methoxy benzyl benzoate as colorless solid.

[0187]

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>TMS</sub>: 8.03 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.45 - 7.30 (m, 5H), 6.90 (d, J=8.9Hz, 2H), 5.33 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 1.47 (s, 9H)

[0188]

p-t-ブトキシカルボニルメトキシ安息香酸ベンジル 8.22g(24.0mmol)をメタノール 100ml に溶解し、この溶液に 10%パラジウム炭素を 800mg 加え、水素雰囲気下、室温で 8 時間攪拌した。

反応液を濾過したのち、濾液から低沸点物を減圧下に留去し、p-t-ブトキシカルボニルメトキシ安息香酸を無色固体として 6.05g(定量的)得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>TMS</sub>: 8.07 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.94 (d, J=9.0Hz, 2H), 4.59 (s, 2H), 1.48 (s, 9H)

[0189]

p-t-ブトキシカルボニルメトキシ安息香酸 157mg(0.62mmol)をピリジン 6ml に溶解し、この溶液にジイソプロピルカルボジイミド 0.10ml(0.64mmol)および 2-アミノ-6-ナフトールメタンスルホン酸塩 175mg(0.62mmol)を加え、室温で 19 時間攪拌した。

反応液に析出した固体を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄し、化合物(69)をメタンスルホン酸塩で淡黄色結晶として 147mg(46%)得た。

[0190]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>TMS</sub>: 9.47 (bs, 2H), 9.10 (bs, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.22 (d, J=8.9Hz, 2H), 8.25 - 8.13 (m, 2H), 8.01 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.86 (dd, J=8.8, 2.1Hz, 1H), 7.65 (dd, J=8.8, 2.1Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.9Hz, 2H), 4.84 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.44 (s, 9H)

[0191]

## 実施例 20

2-アミノ-6-[4-(カルボキシメトキシ)ベンゾイルオキシ]ナフタレン[化合物(67)]

化合物(69)のメタンスルホン酸塩 140mg(0.27mmol)を塩化メチレン 14ml に溶解し、この溶液にトリフルオロ酢酸 3ml(40mmol)を加え、室温で 3 時間攪拌した。

反応液から低沸点物を減圧下に留去し、得られた残渣をエタノールとジエチルエーテルの混合溶媒から再結晶し、化合物(67)をメタンスルホン酸塩で淡黄色結晶として 80mg(64%)得た。

[0187]

<sup>1H-nmr (CD Cl<sub>3</sub>);de <sub>TMS : 8.03 (d, J=8.9 Hz, 2H ), 7.45 - 7.30 (m, 5H ), 6.90 (d, J=8.9 Hz, 2H ), 5.33 (s, 2H ), 4.56 (s, 2H ),1.47 (s, 9H )

[0188]

It melted p- t-butoxycarbonyl methoxy benzyl benzoate 8.22g (24.0 mmol ) in methanol 100 ml, to this solution 800 mg added 10%palladium-carbon, under hydrogen atmosphere, 8 -hour agitated with room temperature.

After filtering reaction mixture, from filtrate it removed low boiling substance under vacuum, 6.05 g (quantitative ) it acquired with p- t-butoxycarbonyl methoxy benzoic acid as colorless solid.

<sup>1H-nmr (CD Cl<sub>3</sub>);de <sub>TMS : 8.07 (d, J=9.0 Hz, 2H ), 6.94 (d, J=9.0 Hz, 2H ), 4.59 (s, 2H ), 1.48 (s, 9H )

[0189]

It melted p- t-butoxycarbonyl methoxy benzoic acid 157 mg (0.62 mmol ) in pyridine 6 ml, to this solution 19 hours itagitated with room temperature including diisopropyl carbodiimide 0.1 0 ml (0.64 mmol ) and 2 -amidino-6-naphthol methane sulfonate 175 mg (0.62 mmol ).

It filtered solid which was precipitated to reaction mixture, washed with diethyl ether, compound (69) 147 mg (46%) it acquired with methane sulfonate as the pale yellow crystal.

[0190]

<sup>1H-nmr (DMSO-d<sub>6</sub>);de <sub>TMS : 9.47 (bs, 2H ), 9.10 (bs, 2H ), 8.55 (s, 1H ), 8.22 (d, J=8.9 Hz, 2H ), 8.25 - 8.13 (m, 2H ),8.01 (d, J=2.1 Hz, 1H ), 7.86 (dd, J=8.8, 2.1 Hz, 1H ), 7.65 (dd, J=8.8, 2.1 Hz, 1H ), 7.14 (d, J=8.9 Hz, 2H ), 4.84 (s, 2H ), 2.34 (s, 3H ), 1.44 (s, 9H )

[0191]

## Working Example 20

2 -amidino-6- {4 - (carboxy methoxy ) benzoyl oxy } naphthalene {compound (67)}

It melted methane sulfonate 140 mg (0.27 mmol ) of compound (69) in methylene chloride 14 ml, to this solution 3 hours it agitated with room temperature including trifluoroacetic acid 3 ml (40 mmol ).

From reaction mixture it removed low boiling substance under vacuum, recrystallization it did residue which is acquired from mixed solvent of ethanol and diethyl ether,compound (67) 80 mg (64%) it acquired with methane sulfonate as pale yellow crystal

[0192]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>TMS</sub> : 9.46 (bs, 2H), 9.08 (bs, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.14 (d, J=8.9Hz, 2H), 8.27 - 8.10(m, 2H), 8.00 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.87 (dd, J=8.8, 2.2Hz, 1H), 7.65 (dd, J=8.8, 2.2Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.9Hz, 2H), 4.86 (s, 2H), 2.33 (s, 3H)

<sup>13</sup>C-NMR(50MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>TMS</sub> : 169.6, 165.5, 164.1, 162.4, 150.6, 135.6, 132.0, 130.8, 129.6, 129.4, 128.4, 125.4, 124.5, 123.5, 121.1, 118.9, 114.9, 64.6, 39.8

[0193]

## 実施例 21

2-アミノ-6-[4-(メトキシカルボニルメトキシ)ベンゾイルアミノ]ナフタレン[化合物(80)]p-メトキシカルボニルメトキシ安息香酸 0.69g(3.3mmol)を塩化メチレン 10ml に溶解し、この溶液に 2-クロロ-4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン 0.58g(3.3mmol)および N-メチルモルホリン 0.36ml(3.3mmol)を加え、氷冷下 3 時間撹拌した。

この溶液に、6-ブロモ-2-ナフチルアミン 0.68g(3.1mmol)を塩化メチレン 10ml に溶解した溶液を加え、室温で 21 時間撹拌し、さらに 5 時間加熱還流した。

反応液を塩化メチレンで希釈したのち、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去した。

得られた残渣を酢酸エチルから再結晶し、2-ブロモ-6-[4-(メトキシカルボニルメトキシ)ベンゾイルアミノ]ナフタレンを無色結晶として 0.73g(58%)得た。

[0194]

<sup>1</sup>H-NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>TMS</sub> : 10.35 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.99 (d, J=6.9Hz, 2H), 7.90 - 7.80 (m, 3H), 7.59 (dd, J=8.8, 2.1Hz, 1H), 7.10 (d, J=6.9Hz, 2H), 4.93 (s, 2H), 3.73 (s, 3H)

[0195]

2-ブロモ-6-[4-(メトキシカルボニルメトキシ)ベンゾイルアミノ]ナフタレン 653mg(1.58mmol)を 1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン 5ml に溶解し、この溶液にシアン化第一銅 212mg(2.37mmol)を加え、150 deg C で 5 時間撹拌した。

sulfonate as pale yellow crystal.

[0192]

<sup>1</sup>H-nmr (DMSO-d<sub>6</sub>);de <sub>TMS : 9.46 (bs, 2H), 9.08 (bs, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.14 (d, J=8.9 Hz, 2H), 8.27 - 8.10 (m, 2H), 8.00 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.87 (dd, J=8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.65 (dd, J=8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.9 Hz, 2H), 4.86 (s, 2H), 2.33 (s, 3H)

<sup>13</sup>C-nmr (50 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>);de <sub>TMS : 169.6, 165.5, 164.1, 162.4, 150.6, 135.6, 132.0, 130.8, 129.6, 129.4, 128.4, 125.4, 124.5, 123.5, 121.1, 118.9, 114.9, 64.6, 39.8

[0193]

## Working Example 2 1

2-amidino-6- it melted {4 - (methoxycarbonyl methoxy) benzoyl amino } naphthalene {compound (80)} p-methoxycarbonyl methoxy benzoic acid 0.69g (3.3 mmol) in methylene chloride 10 ml, under ice cooling 3 hours itagitated to this solution 2 -chloro-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazine 0.58g (3.3 mmol) and including N- methylmorpholine 0.36 ml (3.3 mmol).

To this solution, 21 hour it agitated with room temperature 6 -bromo -2- naphthyl amine 0.68g including solution which melts (3.1 mmol) in methylene chloride 10 ml, furthermore 5 hours heating and refluxing did.

After diluting reaction mixture with methylene chloride, you washed with water, and saturated saline after drying with anhydrous magnesium sulfate, you removed low boiling substance under vacuum.

recrystallization it did residue which it acquires from ethylacetate, 0.73 g (58%) it acquired 2 -bromo-6- with {4 - (methoxycarbonyl methoxy) benzoyl amino } naphthalene as colorless crystal.

[0194]

<sup>1</sup>H-nmr (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>);de <sub>TMS : 10.35 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.99 (d, J=6.9 Hz, 2H), 7.90 - 7.80 (m, 3H), 7.59 (dd, J=8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.10 (d, J=6.9 Hz, 2H), 4.93 (s, 2H), 3.73 (s, 3H)

[0195]

2 -bromo-6- it melted {4 - (methoxycarbonyl methoxy) benzoyl amino } naphthalene 653 mg (1.58 mmol) in 1 and 3 -dimethyl -2- imidazolidinone 5 ml, to this solution 5 hours it agitated with 150 deg C including cuprous cyanide 212 mg (2.37 mmol).



この反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水で洗浄した。

水層をさらに酢酸エチルで抽出し、抽出液を先の有機層と合わせて水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去した。

得られた残渣を酢酸エチルと n-ヘキサンとの混合溶媒から再結晶し、2-シアノ-6-[4-(メトキシカルボニルメトキシ)ベンゾイルアミノ]ナフタレンを無色結晶として 260mg(46%)得た。

#### [0196]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>TMS</sub>: 10.50 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.14 - 7.89 (m, 5H), 7.74 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.8Hz, 2H), 4.94 (s, 2H), 3.73 (s, 3H)

#### [0197]

2-シアノ-6-[4-(メトキシカルボニルメトキシ)ベンゾイルアミノ]ナフタレンから化合物(80)の変換は、実施例 3 と同様の方法で行なった。

すなわち、原料の 2-シアノ体 200mg(0.55mmol)をトリエチルアミン 0.6ml およびピリジン 6ml の混合液中で硫化水素と反応させ、対応するチオカルバモイル体を得た。

このチオカルバモイル体をアセトン 10ml 中でヨードメタン 1.0ml(16mmol)と反応させ、対応するチオイミダート体を得た。

このチオイミダート体をメタノール 10ml 中で酢酸アンモニウム 70mg(0.91mmol)と反応させ、対応するアミジノ体である化合物(80)をよう化水素酸塩で淡黄色固体として 105mg(39%)得た。

なお、シリカゲルカラムクロマトグラフィーの溶出液は塩化メチレン:メタノール=19:1~9:1 を用いた。

#### [0198]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>TMS</sub>: 10.51 (s, 1H), 9.24 (bs, 4H), 8.62 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.10 - 7.98 (m, 5H), 7.79 (d, J=10.0Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.6Hz, 2H), 4.94 (s, 2H), 3.73 (s, 3H)

#### [0199]

##### 実施例 22

2-アミジノ-6-[4-(カルボキシメトキシ)ベンゾイルアミノ]ナフタレン〔化合物(74)〕

化合物(80)68mg(0.14mmol)にエタノール 10ml および 1N 水酸化ナトリウム水溶液

It diluted this reaction mixture with ethylacetate, washed with sodium bicarbonate-saturated water.

Furthermore it extracted water layer with ethylacetate, in combination with extracted liquid to organic layer ahead, it washed with water, after drying with anhydrous magnesium sulfate, it removed low boiling substance under vacuum.

recrystallization it did residue which it acquires from mixed solvent of the ethylacetate and n- hexane, 260 mg (46%) it acquired 2 -cyano-6- with {4 - (methoxycarbonyl methoxy ) benzoyl amino } naphthalene as colorless crystal.

#### [0196]

<sup>1</sup>H-nmr (DMSO-d<sub>6</sub>); δ<sub>TMS</sub>: 10.50 (s, 1H ), 8.60 (s, 1H ), 8.49 (s, 1H ), 8.14 - 7.89 (m, 5H ), 7.74 (d, J=8.0 Hz, 1H ), 7.11 (d, J=8.8 Hz, 2H ), 4.94 (s, 2H ), 3.73 (s, 3H )

#### [0197]

2 -cyano-6- it converted compound (80) from {4 - (methoxycarbonyl methoxy ) benzoyl amino } naphthalene, with method which is similar to Working Example 3.

2 -cyano compound 200 mg (0.55 mmol ) of namely; starting material reacting with hydrogen sulfide in mixed solution of triethylamine 0.6 ml and pyridine 6 ml, it acquired thio carbamoyl body which corresponds.

This thio carbamoyl body iodomethane 1.0 ml (16 mmol ) with reacting in acetone 10 ml, it acquired thio imidate body which corresponds.

This thio imidate body ammonium acetate 70 mg (0.91 mmol ) with reacting in methanol 10 ml, compound (80) which is a amidino body which corresponds 105 mg (39%) it acquired with iodide hydrogen acid salt as pale yellow solid.

Furthermore, eluate of silica gel column chromatography used methylene chloride: methanol=19 : 1~9 : 1.

#### [0198]

<sup>1</sup>H-nmr (DMSO-d<sub>6</sub>); δ<sub>TMS</sub>: 10.51 (s, 1H ), 9.24 (bs, 4H ), 8.62 (s, 1H ), 8.42 (s, 1H ), 8.10 - 7.98 (m, 5H ), 7.79 (d, J=10.0 Hz, 1H ), 7.11 (d, J=8.6 Hz, 2H ), 4.94 (s, 2H ), 3.73 (s, 3H )

#### [0199]

##### Working Example 22

2 -amidino-6- {4 - (carboxy methoxy ) benzoyl amino } naphthalene {compound (74)}

compound (80) to 68 mg (0.14 mmol ) 5 min it agitated with room temperature including ethanol 10 ml and 1 N sodium

1.0ml(1.0mmol)を加え、室温で5分間攪拌した。

この反応液に 1N 塩酸を加え酸性(pH3~4)とし、析出した固体を濾取し、化合物(74)を塩酸塩で淡褐色固体として 32mg(60%)得た。

<sup>1</sup>H-NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>TMS</sub>: 13.06 (bs, 1H), 10.53 (s, 1H), 9.42 (s, 2H), 9.13 (s, 2H), 8.62 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.44 (d, J=1.2Hz, 1H), 8.07 (d, 2H), 8.05 - 7.99 (m, 3H), 7.80 (dd, J=8.7, 1.8Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.9Hz, 2H), 4.80 (s, 2H)

#### 【0200】

##### 実施例 23

2-(N-ベンジルオキシカルボニルアミジノ)-6-[[ (4-メトキシカルボニルメチルピペラジノ)カルボニル]メトキシ]ナフタレン[化合物(12)]

6-(N-ベンジルオキシカルボニルアミジノ)-2-ナフトキシ酢酸 500mg(1.32mmol)、ピペラジノ酢酸メチル 229mg(1.45mmol)および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 195mg(1.45mmol)を N,N-ジメチルホルムアミド 25ml に懸濁し、この懸濁液に 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 281mg(1.45mmol)を加え、室温で 18 時間攪拌した。

反応混合物を水と酢酸エチルの混合液に注ぎ、有機層を分離した。

この有機層を水、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去した。

得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=20:1)により精製し、化合物(12)を淡黄色固体として 315mg(46%)得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>TMS</sub>: 8.40 - 7.00 (m, 10H), 8.30 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.70 - 3.50 (m, 2H), 3.21 (s, 2H), 2.70 - 2.40 (m, 4H)

#### 【0201】

##### 実施例 24

2-アミジノ-6-[[ (4-メトキシカルボニルメチルピペラジノ)カルボニル]メトキシ]ナフタレン[化合物(13)]

化合物(12)520mg(1.00mmol)をテトラヒドロフラン 100ml および 1N 塩酸 3ml の混合液に溶解した。

hydroxide water solution 1.0 ml (1.0 mmol ).

acidic (pH 3~4 ) with it did in this reaction mixture including 1 Nhydrochloric acid, it filtered solid which was precipitated, compound (74) 32 mg (60%) it acquiredwith acetate as light brown solid.

<sup>1H-nmr (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>);de <sub>TMS : 13.06 (bs, 1H ), 10.53 (s, 1H ), 9.42 (s, 2H ), 9.13 (s, 2H ), 8.62 (d, J=1.5 Hz, 1H ), 8.44 (d, J=1.2 Hz, 1H ), 8.07 (d, 2H ), 8.05 - 7.99 (m, 3H ), 7.80 (dd, J=8.7, 1.8 Hz, 1H ), 7.08 (d, J=8.9 Hz, 2H ), 4.80 (s, 2H )

#### 【0200】

##### Working Example 2 3

2 - (N- benzyloxycarbonyl amidino ) - 6 - { {(4 -methoxycarbonyl methyl piperazino ) carbonyl } methoxy } naphthalene {compound (12)}

6 - (N- benzyloxycarbonyl amidino ) - 2 -naphthoxy acetic acid 500 mg (1.32 mmol ), suspension it did piperazino methyl acetate 229 mg (1.45 mmol ) and 1 -hydroxybenzotriazole 195 mg (1.45 mmol ) in N, N-dimethylformamide 25 ml, to this suspension 18 -hour it agitated with the room temperature 1 - (3 -dimethylaminopropyl ) - 3 -ethyl carbodiimide acetate 281 mg including (1.45 mmol ).

reaction mixture was poured to mixed solution of water and ethylacetate, the organic layer was separated.

This organic layer was washed with water, sodium bicarbonate-saturated water and saturated saline, afterdrying with anhydrous magnesium sulfate, low boiling substance was removed under vacuum.

It refined residue which it acquires with silica gel column chromatography (chloroform: methanol=20:1 ), 315 mg (46%)it acquired with compound (12) as pale yellow solid.

<sup>1H-nmr (CD Cl<sub>3</sub>);de <sub>TMS : 8.40 - 7.00 (m, 10H ), 8.30 (s, 1H ), 5.21 (s, 2H ), 4.72 (s, 2H ), 3.69 (s, 3H ), 3.70 -3.50 (m, 2H ), 3.21 (s, 2H ), 2.70 - 2.40 (m, 4H )

#### 【0201】

##### Working Example 2 4

2 -amidino-6- { {(4 -methoxycarbonyl methyl piperazino ) carbonyl } methoxy } naphthalene {compound (13)}

compound (12) 520 mg (1.00 mmol ) were melted in mixed solution of tetrahydrofuran 100 ml and 1 Nhydrochloric acid 3 ml.

この溶液に 10%パラジウム炭素 400mgを加え、水素雰囲気下、室温で 14 時間攪拌した。

反応混合物に 1N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、pH7~8にしたのち濾過し、濾液を 1N 塩酸で酸性にしたのち、低沸点物を減圧下に留去した。

得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=99:1)により精製し、化合物(13)を塩酸塩で褐色固体として 130mg(28%)得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>TMS</sub>: 9.47 (br, 2H), 9.24 (br, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.13 - 7.78 (m, 3H), 7.52 - 7.20(m, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.70 - 3.30 (m, 4H), 3.17 (s, 2H), 2.60 - 2.40 (m, 4H)

【0202】

#### 実施例 25

2-アミノ-6-[[ (4-カルボキシメチルピペラジノ)カルボニル]メトキシ]ナフタレン[化合物(11)]

化合物(13)120mg(0.262mmol)をテトラヒドロフランに懸濁し、この懸濁液に 1N 水酸化ナトリウム水溶液 6mlを加え、室温で 4 時間攪拌した。

反応混合物に 1N 塩酸を加え pH3 以下にしたのち、減圧下に濃縮した。

濃縮液中に生じた析出物を濾取し、水で洗浄したのち乾燥し、化合物(11)を塩酸塩で淡褐色固体として 54mg(74%)得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>TMS</sub>: 9.38 (bs, 2H), 9.22 (bs, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.10 - 7.30 (m, 5H), 4.86, 4.82 (s × 2, 2H)

IR(KBr):		1720,	1660,	1615	cm-1	
IR (KBr):		1720,	1660,	1615	cm<SP>-1</SP>	
mp		> 250				
mp		> 250				

【0203】

#### 実施例 26

2-(N-ベンジルオキシカルボニルアミノ)-6-[[ (4-メトキシカルボニルピペリジノ)カルボニル]メトキシ]ナフタレン[化合物(6)]

6-(N-ベンジルオキシカルボニルアミノ)-2-ナフ

To this solution under hydrogen atmosphere, 14 hours it agitated with room temperature including 10% palladium-carbon 400 mg.

After making pH 7~8, including 1 Nsodium hydroxide water solution, it filtered in the reaction mixture, filtrate after with 1 Nhydrochloric acid making acidic, it removed the low boiling substance under vacuum.

It refined residue which it acquires with silica gel column chromatography (chloroform: methanol=9 9 : 1 ), compound (13)130 mg (28%) it acquired with acetate as brown solid.

<sup>1H-nmr (DMSO-d<sub>6</sub>);de <sub>TMS : 9.47 (br, 2H ), 9.24 (br, 2H ), 8.50 (s, 1H ), 8.13 - 7.78 (m, 3H ), 7.52 - 7.20(m, 2H ), 5.00 (s, 2H ), 3.74 (s, 3H ), 3.70 - 3.30 (m, 4H ), 3.17 (s, 2H ), 2.60 - 2.40 (m, 4H )

[0202]

#### Working Example 2 5

2 -amidino-6- { {(4 -carboxymethyl piperazino ) carbonyl } methoxy } naphthalene {compound (11)}

compound (13) suspension it did 120 mg (0.262 mmol ) in tetrahydrofuran, to this suspension 4 hours it agitated with room temperature including 1 Nsodium hydroxide water solution 6 ml.

In reaction mixture after making pH 3 or less including 1 Nhydrochloric acid, it concentratedunder vacuum.

It filtered precipitate which it occurs in concentrated liquid, after washing withwater, it dried, compound (11) 54 mg (74%) it acquired with the acetate as light brown solid.

<sup>1H-nmr (DMSO-d<sub>6</sub>);de <sub>TMS : 9.38 (bs, 2H ), 9.22 (bs, 2H ), 8.42 (s, 1H ), 8.10 - 7.30 (m, 5H ), 4. 86 and4. 82 (s X 2, 2H )

[0203]

#### Working Example 2 6

2 - (N- benzyloxycarbonyl amidino ) - 6 - { {(4 -methoxycarbonyl piperidino ) carbonyl } methoxy } naphthalene {compound (6)}

6 - (N- benzyloxycarbonyl amidino ) - 2 -naphthoxy acetic

トキシ酢酸 1.00g(2.64mmol)、4-ピペリジンカルボン酸メチル 520mg(2.90mmol)および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 390mg(2.90mmol)を N,N-ジメチルホルムアミド 50ml に懸濁し、この懸濁液に 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 362mg(2.90mmol)を加え、室温で 14 時間攪拌した。

反応混合物を水と酢酸エチルの混合液に注ぎ、有機層を分離した。

この有機層を水、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去した。

得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)により精製し、化合物(6)を淡黄色固体として 936mg(70%)得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>TMS</sub>: 8.39 (s, 1H), 7.90 - 7.20 (m, 10H), 5.24 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.35 (d, J=7.2Hz, 1H), 4.12 (d, J=7.2Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.22 (t, J=7.0Hz, 1H), 2.92 (t, J=7.0Hz, 1H), 2.70 - 2.50 (m, 1H), 2.10 - 1.60 (m, 4H)

【0204】

実施例 27

2-アミノ-6-[[[(4-カルボキシピペリジノ)カルボニル]メキシ]ナフタレン[化合物(5)]

化合物(6)936mg(1.86mmol)をテトラヒドロフラン 150ml および 1N 塩酸 30 滴の混合液に溶解した。

この溶液に 10%パラジウム炭素 200mgを加え、水素雰囲気下、室温で 69 時間攪拌した。

反応混合物に 1N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、pH7~8 にしたのち濾過し、濾液を 1N 塩酸で酸性にしたのち、低沸点物を減圧下に留去した。

得られた残渣をテトラヒドロフラン 65ml に懸濁し、この懸濁液に 1N 水酸化ナトリウム水溶液 40mlを加え、室温で 2 時間攪拌した。

反応混合物に 1N 塩酸を加え pH3 以下にしたのち、低沸点物を減圧下に留去した。

得られた残渣を RP-カラムクロマトグラフィー(水:アセトニトリル=6:1)により精製し、化合物(5)を塩酸塩で淡黄色固体として 235mg(32%)得た。

acid 1.00g (2.64 mmol), 4-piperidine carboxylic acid methyl 520 mg (2.90 mmol) and 1-hydroxybenzotriazole 390 mg suspension it did(2.90 mmol) in N, N- dimethylformamide 50 ml, to this suspension 14 hours it agitated with room temperature 1 - (3 -dimethylaminopropyl) - 3 -ethyl carbodiimide acetate 362 mg including (2.90 mmol) .

reaction mixture was poured to mixed solution of water and ethylacetate, the organic layer was separated.

This organic layer was washed with water, sodium bicarbonate-saturated water and saturated saline, after drying with anhydrous magnesium sulfate, low boiling substance was removed under vacuum.

It refined residue which it acquires with silica gel column chromatography (ethylacetate), 936 mg (70%)it acquired with compound (6) as pale yellow solid.

<sup>1H-nmr (CD Cl<sub>3</sub>);de <sub>TMS : 8.39 (s, 1H), 7.90 - 7.20 (m, 10H), 5.24 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.35 (d, J=7.2 Hz, 1H), 4.12 (d, J=7.2 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.22 (t, J=7.0 Hz, 1H), 2.92 (t, J=7.0 Hz, 1H), 2.70 - 2.50 (m, 1H) 2.10 - 1.60 (m, 4H)

【0204】

Working Example 27

2-amidino-6- {[(4-carboxy piperidino) carbonyl] methoxy} naphthalene {compound (5)}

compound (6) 936 mg (1.86 mmol) were melted in mixed solution of tetrahydrofuran 150 ml and 1 Nhydrochloric acid 30 drop.

To this solution under hydrogen atmosphere, 69 hours it agitated with room temperature including 10% palladium-carbon 200 mg.

After making pH 7~8, including 1 Nsodium hydroxide water solution, it filtered in the reaction mixture, filtrate after with 1 Nhydrochloric acid making acidic, it removed the low boiling substance under vacuum.

Suspension it did residue which it acquires in tetrahydrofuran 65 ml, to this suspension 2 hours it agitated with room temperature including 1 Nsodium hydroxide water solution 40 ml.

In reaction mixture after making pH 3 or less including 1 Nhydrochloric acid, low boiling substance was removed under vacuum.

It refined residue which it acquires with RP-column chromatography (Water:acetonitrile=6:1), compound (5)235 mg (32%) it acquired with acetate as pale yellow solid.

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>TMS</sub> : 9.48 (br, 2H), 9.29 (br, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.10 - 7.30 (m, 5H), 5.02 (s, 2H), 3.30 - 3.10 (m, 2H), 3.10 - 2.80 (m, 2H), 2.10 - 1.30 (m, 5H)

<sup>1</sup>H-nmr (DMSO-d<sub>6</sub>); de <sub>TMS</sub> : 9.48 (br, 2H), 9.29 (br, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.10 - 7.30 (m, 5H), 5.02 (s, 2H), 3.30 - 3.10 (m, 2H), 3.10 - 2.80 (m, 2H), 2.10 - 1.30 (m, 5H)

IR(KBr): 3300,				1700,	1660,	1605	cm-1	
IR (KBr): 3300,				1700,	1660,	1605	cm<SP>-1</SP>	
mp		120 -	125°C					
mp		120 -	125 *					

【0205】

## 実施例 28

[(4-アミノ-*o*-フェニレン)ジオキシ]二酢酸ジ-*t*-ブチル

4-ニトロカテコール 7.95g (51.3mmol)およびブromo酢酸 *t*-ブチル 25.0g(128mmol)を N, N-ジメチルホルムアミド 100ml に溶解し、これに炭酸カリウム 19.7g (143mmol)を加え、室温で 24 時間攪拌した。

反応液に水を注ぎ、ジエチルエーテルで抽出し、抽出液を水および食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

濾過後、濾液から低沸点物を減圧下に留去し、残渣を *n*-ヘキサンと酢酸エチルとの混合溶媒から再結晶し、[(4-ニトロ-*o*-フェニレン)ジオキシ]二酢酸ジ-*t*-ブチルを無色結晶として 18.10g (61%)得た。

このもの 13.10g (34.1mmol)を酢酸エチル 70ml に溶解し、これに 10% パラジウム炭素 1.3gを加え、水素雰囲気下、室温で 5 時間攪拌した。

反応液をセライト濾過し、濾液から低沸点物を減圧下に留去し、[(4-アミノ-*o*-フェニレン)ジオキシ]二酢酸ジ-*t*-ブチルを無色油状として 11.81g (98%) 得た。

【0206】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>TMS</sub> : 6.79 (m, 1H), 6.27-6.20 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 1.48 (s, 1H), 1.47 (s, 9H)

IR(KBr): 3350, 3000, 1740, 1510, 1150 cm<sup>-1</sup>

【0207】

## 実施例 29

2-アミジノ-6-[3,4-ビス(*t*-ブトキシカルボニルメト

【0205】

## Working Example 2 8

{(4 -amino-*o*-phenylene ) dioxy } diacetic acid di-*t*- butyl

4 -nitro catechol 7.95g (51.3 mmol ) and it melted bromoacetic acid *t*- butyl 25.0 g (128 mmol ) in N, N-dimethylformamide 100 ml, to this 24 hours it agitated with room temperature including potassium carbonate 19.7g (143 mmol ).

You poured water to reaction mixture, extracted with diethyl ether, washed extracted liquid with water, and saline dried with anhydrous magnesium sulfate.

After filtering, from filtrate it removed low boiling substance under vacuum, recrystallization did residue from mixed solvent of *n*- hexane and ethylacetate, 18.10 g (61%) it acquired with {(4 -nitro-*o*-phenylene ) dioxy } diacetic acid di-*t*- butyl as colorless crystal.

It melted this 13.10 g (34.1 mmol ) in ethylacetate 70 ml , to this under hydrogen atmosphere, 5 hours it agitated with room temperature including 10% palladium-carbon 1.3g.

celite filtration it did reaction mixture, from filtrate removed low boiling substance under the vacuum, 11.81 g (98%) it acquired with {(4 -amino-*o*-phenylene ) dioxy } diacetic acid di-*t*- butyl as the colorless oily.

【0206】

<sup>1</sup>H-nmr (CD Cl<sub>3</sub>); de <sub>TMS</sub> : 6.79 (m, 1H), 6.27 - 6.20 (m, 2H ), 4.54 (s, 2H ), 4.50 (s, 2H ), 1.48 (s, 1H ), 1.47 (s, 9H )

IR (KBr ): 3350, 3000, 1740, 1510 and 1150 cm<sup>-1</sup>

【0207】

## Working Example 2 9

2 -amidino-6- {3 and 4 -bis (*t*-butoxycarbonyl methoxy )

キシ)アニリノカルボニル]ナフタレン(化合物(26))

実施例 3 と同様の方法に従った。

すなわち、6-シアノ-2-ナフタレンカルボン酸 100mg (0.51mmol)と[(4-アミノ-*o*-フェニレン)ジオキシ]二酢酸 *t*-ブチル 197mg (0.56mmol)とを縮合し、*n*-ヘキサンと酢酸エチルとの混合溶媒から再結晶し、2-シアノ-6-[3,4-ビス(*t*-ブトキシカルボニルメトキシ)アニリノカルボニル]ナフタレンを無色固体として 233mg (86%)得た。

【0208】

融点: 162~163 deg C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500MHz) δ<sub>TMS</sub>: 10.40 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.27 (d, J=8.7Hz, 1H), 8.20 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.12 (dd, J=8.6, 1.7Hz, 1H), 7.89 (dd, J=8.5, 1.6Hz, 1H), 7.55 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.33 (dd, J=8.8, 2.3Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.65 (s, 4H), 1.44 (bs, 18H)

【0209】

次に、2-シアノ-6-[3,4-ビス(*t*-ブトキシカルボニルメトキシ)アニリノカルボニル]ナフタレン 200mg (0.38 mmol)のシアノ基をアミジノ基に変換し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=5:1)により精製し、化合物(26)をよう化水素酸塩で黄色固体として 100mg (3 工程で 39%) を得た。

IR(KBr): 3350, 1730, 1670, 1510, 1160 cm<sup>-1</sup>

【0210】

実施例 30

2-アミジノ-6-[3,4-ビス(カルボキシメトキシ)アニリノカルボニル]ナフタレン(化合物(23))

実施例 17 と同様の方法に従い、化合物(26)のよう化水素酸塩 90mg (0.13mmol)をトリフルオロ酢酸 1ml で処理し、化合物(23)をよう化水素酸塩で淡褐色固体として 62mg (84 %) 得た。

【0211】

融点: >250 deg C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>TMS</sub>: 13.0-12.0 (bs, 1H), 10.44 (s, 1H), 9.47 (s, 2H), 9.15 (s, 2H), 8.64 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.29 (d, J=8.7Hz, 1H), 8.21 (d, J=8.7Hz, 1H), 8.11 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.86 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.39 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.90 (d, J=9.0Hz, 1H), 4.66 (bs, 4H)

anilino carbonyl } naphthalene (compound (26))

You followed method which is similar to Working Example 3.

namely, 6-cyano -2- naphthalenecarboxylic acid 100 mg (0.51 mmol ) with it condensed { (4 -amino-*o*-phenylene ) dioxy } diacetic acid *t*- butyl 197 mg (0.56 mmol ), the recrystallization did from mixed solvent of *n*- hexane and ethylacetate, 233 mg (86%) itacquired 2 -cyano-6- with { 3 and 4 -bis (*t*-butoxycarbonyl methoxy ) anilino carbonyl } naphthalene as colorless solid.

【0208】

melting point: 162~163 deg C

<sup>1</sup>H-nmr (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz );de <sub>TMS : 10.40 (s, 1H ), 8.67 (s, 1H ), 8.62 (s, 1H ), 8.27 (d, J=8.7 Hz, 1H ), 8.20 (d, J=8.8 Hz, 1H ), 8.12 (dd, J=8.6, 1.7 Hz, 1H ), 7.89 (dd, J=8.5, 1.6 Hz, 1H ), 7.55 (d, J=2.4 Hz, 1H ), 7.33 (dd, J=8.8, 2.3 Hz, 1H ), 6.93 (d, J=8.8 Hz, 1H ), 4.65 (s, 4H ), 1.44 (bs, 18H )

【0209】

Next, 2 -cyano-6- it converted cyano group of { 3 and 4 -bis (*t*-butoxycarbonyl methoxy ) anilino carbonyl } naphthalene 200 mg (0.38 mmol ) to amidino group, it refined with silica gel column chromatography (chloroform: methanol=5:1 ), compound (26) it acquired 100 mg (With 3 step 39%) with iodide hydrogen acid salt as yellow solid.

IR (KBr ): 3350, 1730, 1670, 1510 and 1160 cm<sup>-1</sup>

【0210】

Working Example 30

2 -amidino-6- { 3 and 4 -bis (carboxy methoxy ) anilino carbonyl } naphthalene (compound (23))

It treated iodide hydrogen acid salt 90 mg (0.13 mmol ) of compound (26) with trifluoroacetic acid 1 ml in accordance with method which is similar to Working Example 17, compound (23) 62 mg (84%) it acquired with iodide hydrogen acid salt as light brown solid.

【0211】

melting point: > 250 deg C

<sup>1</sup>H-nmr (DMSO-d<sub>6</sub> );de <sub>TMS : 13.0-12.0 (bs, 1H ), 10.44 (s, 1H ), 9.47 (s, 2H ), 9.15 (s, 2H ), 8.64 (s, 1H ), 8.52 (s, 1H ), 8.29 (d, J=8.7 Hz, 1H ), 8.21 (d, J=8.7 Hz, 1H ), 8.11 (d, J=8.9 Hz, 1H ), 7.86 (d, J=8.7 Hz, 1H ), 7.42 (s, 1H ), 7.39 (d, J=7.5 Hz, 1H ), 6.90 (d, J=9.0 Hz, 1H ), 4.66 (bs, 4H )

IR(KBr): 3300, 3200, 1740, 1680, 1510  $\text{cm}^{-1}$

[0212]

#### 実施例 31

[[4-(メチルアミノ)-o-フェニレン]ジオキシ]二酢酸 t-ブチル

[(4-アミノ-o-フェニレン)ジオキシ]二酢酸 t-ブチル 2.78g(7.85mmol) および スクシンイミド 0.78g(7.85mmol)をエタノール 10ml に加え、これに 37% ホルムアルデヒド水溶液 0.64g(7.85mmol)を加え、3 時間加熱還流した。

反応液から低沸点物を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=2:1)により精製し、[[4-(スクシンイミドメチルアミノ)-o-フェニレン]ジオキシ]二酢酸 t-ブチルを無色液体として 2.74g(77%) 得た。

[[4-(スクシンイミドメチルアミノ)-o-フェニレン]ジオキシ]二酢酸 t-ブチル 2.65g ( 5.70 mmol)をジメチルスルホキシド 10ml に溶解し、これに水素化ホウ素ナトリウム 220mg(5.70mmol)を加え、100 deg C で 30 分間撹拌した。

冷却後、反応液に水を注ぎ、ジエチルエーテルで抽出し、抽出液を水および食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

濾過後、濾液から低沸点物を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)により精製し、[[4-(メチルアミノ)-o-フェニレン]ジオキシ]二酢酸 t-ブチルを無色液体として 1.03g(49 %)得た。

[0213]

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{TMS}}$ : 6.88-6.83 (m, 1H), 6.17-6.15 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 2.78 (s, 3H), 1.48 (s, 18H)

IR(neat): 3400, 2950, 2900, 1740, 1510  $\text{cm}^{-1}$

[0214]

#### 実施例 32

2-アミノ-6-[3,4-ビス(t-ブトキシカルボニルメトキシ)-N-メチルアニリノカルボニル]ナフタレン(化合物(25))

実施例 3 と同様の方法に従った。

すなわち、6-シアノ-2-ナフタレンカルボン酸 120mg (0.61mmol)と[[4-(メチルアミノ)-o-フェニレン]ジオキシ]二酢酸 t-ブチル 246mg (0.67mmol)とを縮合し、シリカゲルカラムクロマ

IR (KBr ): 3300, 3200, 1740, 1680 and 1510  $\text{cm}^{-1}$

[0212]

#### Working Example 31

{{4-(methylamino)-o-phenylene} dioxy} diacetic acid t-butyl

{{(4-amino-o-phenylene) dioxy} diacetic acid t-butyl 2.78 g (7.85 mmol) and succinimide 0.78g (7.85 mmol) in addition to the ethanol 10 ml, 3 hours heating and refluxing it made this including 37% formaldehyde aqueous solution 0.64g (7.85 mmol).

From reaction mixture it removed low boiling substance under vacuum, it refined the residue with silica gel column chromatography (ethylacetate: n- hexane=2:1), 2.74 g (77%) it acquired with {{4-(succinimide methylamino)-o-phenylene} dioxy} diacetic acid t-butyl as colorless liquid.

It melted {{4-(succinimide methylamino)-o-phenylene} dioxy} diacetic acid t-butyl 2.65 g ( 5.70 mmol) in dimethyl sulfoxide 10 ml, to this 30 min it agitated with 100 deg C including sodium borohydride 220 mg (5.70 mmol).

After cooling, you poured water to reaction mixture, extracted with the diethyl ether, washed extracted liquid with water, and saline dried with the anhydrous magnesium sulfate.

After filtering, from filtrate it removed low boiling substance under vacuum, it refined residue with silica gel column chromatography (n- hexane: ethylacetate=2:1), 1.03 g (49%) it acquired with {{4-(methylamino)-o-phenylene} dioxy} diacetic acid t-butyl as colorless liquid.

[0213]

$^1\text{H-nmr}$  ( $\text{CDCl}_3$ );  $\delta_{\text{TMS}}$ : 6.88-6.83 (m, 1H), 6.17 - 6.15 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 2.78 (s, 3H), 1.48 (s, 18H)

IR (neat): 3400, 2950, 2900, 1740 and 1510  $\text{cm}^{-1}$

[0214]

#### Working Example 32

2-amidino-6-{3 and 4-bis(t-butoxycarbonyl methoxy)-N-methyl anilino carbonyl} naphthalene (compound (25))

You followed method which is similar to Working Example 3.

namely, 6-cyano-2-naphthalenecarboxylic acid 120 mg (0.61 mmol) with it condensed {{4-(methylamino)-o-phenylene} dioxy} diacetic acid t-butyl 246 mg (0.67 mmol), it refined with silica gel column chromatography (n-

トグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)により精製し、2-[3,4-ビス(t-ブトキシカルボニルメトキシ)-N-メチルアニリノカルボニル]-6-シアノナフタレンを無色固体として 267mg (80%) 得た。

## 【0215】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>TMS</sub>: 8.11 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.83 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.56 (dd, J=8.5, 1.5Hz, 1H), 7.44 (dd, J=8.5, 1.5Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.37 (s, 9H)

IR(KBr): 2950, 2200, 1740, 1640, 1500, 1150 cm<sup>-1</sup>

## 【0216】

次に、2-[3,4-ビス(t-ブトキシカルボニルメトキシ)-N-メチルアニリノカルボニル]-6-シアノナフタレン 260mg (0.48mmol)のシアノ基をアミジノ基に変換し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=5:1)により精製し、化合物(25)をよう化水素酸塩で無色固体として 173mg (52%) 得た。

## 【0217】

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>TMS</sub>: 9.81-9.10 (bs, 3H), 8.37 (s, 1H), 8.05 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.90 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.63 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.30 (s, 9H)

IR(KBr): 3300, 1740, 1620, 1500, 1160 cm<sup>-1</sup>

## 【0218】

## 実施例 33

2-アミジノ-6-[3,4-ビス(カルボキシメトキシ)-N-メチルアニリノカルボニル]ナフタレン(化合物(24))

実施例 17 と同様の方法に従い、化合物(25)のよう化水素酸塩 173mg (0.25mmol)をトリフルオロ酢酸 1ml で処理し、化合物(24)をよう化水素酸塩で黄色固体として 130mg (90%)得た。

## 【0219】

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>TMS</sub>: 9.38 (bs, 2H), 9.26 (bs, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.04 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.90 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.75 (d, J=10.0Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.61 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.36 (s, 3H)

IR(KBr): 3100, 1640, 1500, 1180, 1140 cm<sup>-1</sup>

hexane: ethylacetate=2:1), 267 mg (80%) it acquired 2 - {3 and 4 -bis (t-butoxycarbonyl methoxy) -N- methyl anilino carbonyl } - 6 -cyano naphthalene as colorless solid.

## 【0215】

<sup>1H-nmr (CD Cl<sub>3</sub>);de <sub>TMS : 8.11 (s, 1H ), 7.89 (s, 1H ), 7.83 (d, J=8.6 Hz, 1H ), 7.66 (d, J=8.6 Hz, 1H ), 7.56 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H ), 7.44 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H ), 8.71 (s, 1H ), 8.56 (s, 2H ), 4.48 (s, 2H ), 4.47 (s, 2H ), 3.49 (s, 3H ), 1.47 (s, 9H ), 1.37 (s, 9H )

IR (KBr): 2950, 2200, 1740, 1640, 1500 and 1150 cm<sup>-1</sup>

## 【0216】

Next, 2 - {3 and 4 -bis (t-butoxycarbonyl methoxy) -N- methyl anilino carbonyl } - 6 -cyano naphthalene 260 mg it converted cyano group of (0.48 mmol ) to amidino group, it refined with silica gel column chromatography (chloroform: methanol=5:1 ), compound (25) 173 mg (52%) it acquired with iodide hydrogen acid salt as colorless solid.

## 【0217】

<sup>1H-nmr (DMSO-d<sub>6</sub>);de <sub>TMS : 9.81- 9.10 (bs, 3H ), 8.37 (s, 1H ), 8.05 (d, J=8.8 Hz, 1H ), 7.98 (s, 1H ), 7.90 (d, J=8.5 Hz, 1H ), 7.76 (d, J=8.6 Hz, 1H ), 7.50 (d, J=8.7 Hz, 1H ), 6.99 (s, 1H ), 6.63 (s, 2H ), 4.62 (s, 2H ), 4.53 (s, 2H ), 3.37 (s, 3H ), 1.44 (s, 9H ), 1.30 (s, 9H )

IR (KBr): 3300, 1740, 1620, 1500 and 1160 cm<sup>-1</sup>

## 【0218】

## Working Example 33

2 -amidino-6- {3 and 4 -bis (carboxy methoxy) -N- methyl anilino carbonyl } naphthalene (compound (24))

It treated iodide hydrogen acid salt 173 mg (0.25 mmol ) of compound (25) with trifluoroacetic acid 1 ml in accordance with method which is similar to Working Example 17, compound (24) 130 mg (90%) it acquired with iodide hydrogen acid salt as yellow solid.

## 【0219】

<sup>1H-nmr (DMSO-d<sub>6</sub>);de <sub>TMS : 9.38 (bs, 2H ), 9.26 (bs, 2H ), 8.35 (s, 1H ), 8.04 (d, J=8.7 Hz, 1H ), 7.94 (s, 1H ), 7.90 (d, J=8.8 Hz, 1H ), 7.75 (d, J=10.0 Hz, 1H ), 7.50 (d, J=8.4 Hz, 1H ), 7.00 (s, 1H ), 6.61 (s, 2H ), 4.61 (s, 2H ), 4.54 (s, 2H ), 3.36 (s, 3H )

IR (KBr): 3100, 1640, 1500, 1180 and 1140 cm<sup>-1</sup>



## 【0220】

## 実施例 34

2-アミノ-6-[4-(メキシカルボニルメトキシ)ベンゾイル-N-メチルアミノ]ナフタレン(化合物(76))

水素化ナトリウム (60%) 80mg(2.00mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド 2ml に懸濁させ、これに、実施例 21 と同様の方法で得られた 2-シアノ-6-[4-(メキシカルボニルメトキシ)ベンゾイルアミノ]ナフタレン 576mg(1.60mmol)を N,N-ジメチルホルムアミド 5ml に溶解した溶液を室温で滴下し、そのまま 2.5 時間撹拌した。

反応液にヨードメタン 0.25ml(4.0mmol)を室温で滴下し、そのまま 4 時間撹拌した。

反応液に水 20ml を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水および水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去した。

得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:酢酸エチル=6:1)により精製し、2-シアノ-6-[4-(メキシカルボニルメトキシ)ベンゾイル-N-メチルアミノ]ナフタレンを無色固体として 539mg(90%) 得た。

## 【0221】

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>TMS</sub>: 8.14(s, 1H), 7.76 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.58 (dd, J=8.5, 1.8Hz, 1H), 7.53 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.33-7.23 (m, 1H), 7.30 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.65 (d, J=8.8Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.58 (s, 3H)

IR(KBr): 2250, 1760, 1625, 1605, 1210, 1185 cm<sup>-1</sup>

## 【0222】

次に実施例 3 と同様の方法に従い、2-シアノ-6-[4-(メキシカルボニルメトキシ)ベンゾイル-N-メチルアミノ]ナフタレン 487mg (1.30 mmol)のシアノ基をアミノ基に変換し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=10:1)により精製し、化合物(76)をよう化水素酸塩で淡黄色固体として 460mg (3 工程で 68%) を得た。

## 【0223】

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>TMS</sub>: 9.50-8.85 (m, 4H), 8.40 (s, 1H), 8.00 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.99 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.86 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.76 (dd, J=8.8, 1.2Hz, 1H), 7.47 (dd, J=8.8, 1.9Hz, 1H), 7.26 (d, J=8.7Hz, 2H), 4.72 (s, 2H), 6.74 (d, J=8.7Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.49 (s, 3H)

## 【0220】

## Working Example 34

2-amidino-6-{4-(methoxycarbonyl methoxy) benzoyl-N-methylamino} naphthalene (compound (76))

sodium hydride (60%) suspension doing 80 mg (2.00 mmol) in N, N- dimethylformamide 2 ml, in this, 2-cyano-6- where it acquires with method which is similar to Working Example 2 1 it dripped solution which melts {4-(methoxycarbonyl methoxy) benzoyl amino} naphthalene 576 mg (1.60 mmol) in N, N- dimethylformamide 5 ml with the room temperature, 2.5 hours agitated that way.

In reaction mixture it dripped iodomethane 0.25 ml (4.0 mmol) with room temperature, 4 hours agitated that way.

In reaction mixture it extracted with ethylacetate including water 20 ml, washed extracted liquid with saturated saline, and water after drying with the anhydrous magnesium sulfate, it removed low boiling substance under vacuum.

It refined residue which it acquires with silica gel column chromatography (methylene chloride: ethylacetate=6:1), 539 mg (90%) it acquired 2-cyano-6- with {4-(methoxycarbonyl methoxy) benzoyl-N-methylamino} naphthalene as colorless solid.

## 【0221】

<sup>1</sup>H-nmr (DMSO-d<sub>6</sub>); δ<sub>TMS</sub>: 8.14 (s, 1H), 7.76 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.58 (dd, J=8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 1H), 7.30 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.65 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.58 (s, 3H)

IR (KBr): 2250, 1760, 1625, 1605, 1210 and 1185 cm<sup>-1</sup>

## 【0222】

2-cyano-6- it converted cyano group of {4-(methoxycarbonyl methoxy) benzoyl-N-methylamino} naphthalene 487 mg (1.30 mmol) to amidino group in accordance with method which is next similar to Working Example 3, it refined with silica gel column chromatography (methylene chloride: methanol=10:1), compound (76) it acquired 460 mg (With 3 step 68%) with iodide hydrogen acid salt as pale yellow solid.

## 【0223】

<sup>1</sup>H-nmr (DMSO-d<sub>6</sub>); δ<sub>TMS</sub>: 9.50-8.85 (m, 4H), 8.40 (s, 1H), 8.00 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.76 (dd, J=8.8, 1.2 Hz, 1H), 7.47 (dd, J=8.8, 1.9 Hz, 1H), 7.26 (d, J=8.7 Hz, 2H), 4.72 (s, 2H), 6.74 (d, J=8.7 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.49 (s, 3H)

IR(KBr): 3070, 1750, 1670, 1610, 1215, 1180  $\text{cm}^{-1}$

【0224】

#### 実施例 35

2-アミジノ-6-[4-(カルボキシメトキシ)ベンゾイル-N-メチルアミノ]ナフタレン(化合物(75))実施例 25 と同様の方法に従い、化合物(76)のよう化水素酸塩 104mg(0.200mmol)を加水分解し、逆相シリカゲル(YMC 社製、ODS-AQ-120-S-50)カラムクロマトグラフィー(水:メタノール=1:1~0:1)で精製し、化合物(75)を塩酸塩で淡黄色固体として 70mg(84%)を得た。

融点:220-230 deg C(分解)

【0225】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta_{\text{TMS}}$ : 10.55-10.15 (m, 2H), 9.38-9.05 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 7.98 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 2H), 7.84 (d,  $J=1.9\text{Hz}$ , 1H), 7.74 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.47 (dd,  $J=8.7, 1.9\text{Hz}$ , 1H), 7.23 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 6.65 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 4.39 (s, 2H), 3.48 (s, 3H)

IR(KBr): 3150, 1675, 1620, 1505, 1420, 1390, 1250, 1180  $\text{cm}^{-1}$

【0226】

#### 実施例 36

2-アミジノ-6-[4-(メトキシカルボニルメトキシ)ベンゾイル-N-ベンジルアミノ]ナフタレン(化合物(79))

実施例 34 と同様の方法に従い、2-シアノ-6-[4-(メトキシカルボニルメトキシ)ベンゾイルアミノ]ナフタレン 576mg(1.60mmol)にベンジルプロミド 376mg (2.20mmol)を反応させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:酢酸エチル=20:1~10:1)により精製し、2-シアノ-6-[4-(メトキシカルボニルメトキシ)ベンゾイル-N-ベンジルアミノ]ナフタレンを無色固体として 331mg(46%)得た。

【0227】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta_{\text{TMS}}$ : 8.43 (s, 1H), 7.89(d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.87 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.80-7.70 (m, 2H), 7.50-7.15 (m, 8H), 6.75 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 2H), 5.23 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 3.62 (s, 3H)

IR(KBr): 3450, 2260, 1755, 1620, 1220, 1185  $\text{cm}^{-1}$

【0228】

IR (KBr): 3070, 1750, 1670, 1610, 1215 and 1180  $\text{cm}^{-1}$

【0224】

#### Working Example 35

hydrolysis it did iodide hydrogen acid salt 104 mg (0.200 mmol) of compound (76) 2 -amidino-6- in accordance with method which is similar to {4 - (carboxy methoxy) benzoyl-N- methylamino } naphthalene (compound (75)) Working Example 2 5, refined with reverse phase silica gel (YMC supplied, ODS-AQ-120-S-50) column chromatography (Water:methanol=1:1~0:1), compound (75) it acquired 70 mg (84%) with the acetate as pale yellow solid.

melting point:220-230 deg C (Disassembly)

【0225】

$^1\text{H-nmr}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ );  $\delta_{\text{TMS}}$ : 10.55-10.15 (m, 2H), 9.38 - 9.05 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 7.98 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 2H), 7.84 (d,  $J=1.9\text{Hz}$ , 1H), 7.74 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.47 (dd,  $J=8.7, 1.9\text{Hz}$ , 1H), 7.23 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 6.65 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 4.39 (s, 2H), 3.48 (s, 3H)

IR (KBr): 3150, 1675, 1620, 1505, 1420, 1390, 1250 and 1180  $\text{cm}^{-1}$

【0226】

#### Working Example 36

2 -amidino-6- {4 - (methoxycarbonyl methoxy) benzoyl-N- benzylamino } naphthalene (compound (79))

2 -cyano-6- benzyl bromide 376 mg (2.20 mmol) reacting to {4 - (methoxycarbonyl methoxy) benzoyl amino } naphthalene 576 mg (1.60 mmol) in accordance with method which is similar to Working Example 34, it refined with silica gel column chromatography (methylene chloride: ethylacetate=20:1~10:1), 331 mg (46%) it acquired 2 -cyano-6- with {4 - (methoxycarbonyl methoxy) benzoyl-N- benzylamino } naphthalene as colorless solid.

【0227】

$^1\text{H-nmr}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ );  $\delta_{\text{TMS}}$ : 8.43 (s, 1H), 7.89 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.87 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.80 - 7.70 (m, 2H), 7.50 - 7.15 (m, 8H), 6.75 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 2H), 5.23 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 3.62 (s, 3H)

IR (KBr): 3450, 2260, 1755, 1620, 1220 and 1185  $\text{cm}^{-1}$

【0228】

次に実施例 3 と同様の方法に従い、2-シアノ-6-[4-(メトキシカルボニルメトキシ)ベンゾイル-N-ベンジルアミノ]ナフタレン 329mg (0.73mmol)のシアノ基をアミノ基に変換し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=12:1~6:1)により精製し、化合物(79)をよう化水素酸塩で淡黄色固体として 218mg (3 工程で 50%) を得た。

## 【0229】

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>TMS</sub>: 9.45-8.80 (m, 4H), 8.33 (s, 1H), 7.93 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.72 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.44-7.15 (m, 8H), 6.74 (d, J=8.7Hz, 2H), 5.24 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 3.63 (s, 3H)

IR(KBr): 3150, 1735, 1660, 1600, 1485, 1210, 1165 cm<sup>-1</sup>

## 【0230】

## 実施例 37

2-アミノ-6-[4-(カルボキシメトキシ)ベンゾイル-N-ベンジルアミノ]ナフタレン(化合物(78))

実施例 25 と同様の方法に従い、化合物(79)のよう化水素酸塩 60mg(0.10mmol)を加水分解し、化合物(78)を塩酸塩で淡黄色固体として 40mg(82%)を得た。

## 【0231】

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>TMS</sub>: 10.47-10.15 (m, 2H), 9.48-9.02 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 7.91 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.69 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.47-7.13 (m, 8H), 6.65 (d, J=8.4Hz, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.39 (s, 2H)

IR(KBr): 3250, 1680, 1610, 1515, 1505, 1420, 1400, 1230, 1180 cm<sup>-1</sup>

## 【0232】

## 実施例 38

トランス-(4-アミノシクロヘキシルオキシ)酢酸 t-ブチル

トランス-4-アミノシクロヘキサノール 5.00g (43.4mmol)、N, N-ジメチルウレア 3.82g (43.4mmol)、37%ホルマリン 50ml、N-メチルモルホリン 9.54ml (86.8mmol)およびジオキサン 10ml の混合液にトルエン 200ml を加え、共沸下に水を除去しながら約 5 時間加熱した。

反応液から低沸点物を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=50:1~10:1)により精製し、トランス

2 -cyano-6- it converted cyano group of { 4 - (methoxycarbonyl methoxy ) benzoyl-N- benzylamino } naphthalene 329 mg (0.73 mmol ) to amidino group in accordance with method which is next similar to Working Example 3, it refined with silica gel column chromatography (methylene chloride: methanol=12:1~6:1 ), compound (79) it acquired 218 mg (With 3 step 50%) with iodide hydrogen acid salt as pale yellow solid.

## 【0229】

<sup>1</sup>H-nmr (DMSO-d<sub>6</sub>); δ<sub>TMS</sub>: 9.45-8.80 (m, 4H ), 8.33 (s, 1H ), 7.93 (d, J=8.6 Hz, 1H ), 7.90 (d, J=8.6 Hz, 1H ), 7.75 (s, 1H ), 7.72 (d, J=8.6 Hz, 1H ), 7.44 - 7.15 (m, 8H ), 6.74 (d, J=8.7 Hz, 2H ), 5.24 (s, 2H ), 4.72 (s, 2H ), 3.63 (s, 3H )

IR (KBr ): 31 50, 1735, 1660, 1600, 1485, 1210 and 1165 cm<sup>-1</sup>

## 【0230】

## Working Example 37

2 -amidino-6- { 4 - (carboxy methoxy ) benzoyl-N- benzylamino } naphthalene (compound (78))

iodide hydrogen acid salt 60 mg (0.10 mmol ) of compound (79) hydrolysis was done in accordance with the method which is similar to Working Example 2 5, compound (78) 40 mg (82%) were acquired with acetate as pale yellow solid.

## 【0231】

<sup>1</sup>H-nmr (DMSO-d<sub>6</sub>); δ<sub>TMS</sub>: 10.47-10.15 (m, 2H ), 9.48 - 9.02 (m, 2H ), 8.29 (s, 1H ), 7.91 (d, J=8.5 Hz, 2H ), 7.73 (s, 1H ), 7.69 (d, J=8.5 Hz, 1H ), 7.47 - 7.13 (m, 8H ), 6.65 (d, J=8.4 Hz, 2H ), 5.23 (s, 2H ), 4.39 (s, 2H )

IR (KBr): 3250, 1680, 1610, 1515, 1505, 1420, 1400, 1230 and 1180 cm<sup>-1</sup>

## 【0232】

## Working Example 38

trans- (4 -amino cyclohexyloxy ) t-butyl acetate

While trans-4- amino cyclohexanol 5.00g (43.4 mmol ), N, N-dimethyl urea 3.82g (43.4 mmol ), 37% formalin 50 ml 、 N-methylmorpholine 9.54 ml (86.8 mmol ) and in mixed solution of the dioxane 10 ml removing water under azeotropic boiling including toluene 200 ml, approximately 5 hours it heated.

From reaction mixture it removed low boiling substance under vacuum, it refined the residue with silica gel column chromatography (methylene chloride: methanol=50:1~10:1 ),

-5-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1,3-ジメチルヘキサヒドロ-2-オキソ-1,3,5-トリアジン を無色固体として 7.40g (75%) 得た。

【0233】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>TMS</sub>: 4.21 (s, 4H), 3.68-3.55 (m, 1H), 3.46 (d, J=4.6Hz, 1H), 2.85 (s, 6H), 2.90-2.74 (m, 1H), 2.13-1.88 (m, 4H), 1.46-1.23 (m, 4H)

【0234】

トランス-5-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1,3-ジメチルヘキサヒドロ-2-オキソ-1,3,5-トリアジン 1.00g (4.40mmol) およびブロモ酢酸 t-ブチル 1.29g (6.60mmol) をトルエン 13ml に溶解し、これに硫酸水素テトラ-n-ブチルアンモニウム 45mg (0.13mmol) を加え、水酸化ナトリウム 13.2g (330mmol) を水 13.2ml に溶解した溶液を滴下し、室温で 15 時間攪拌した。

有機層を分液し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

濾過後、濾液から低沸点物を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=20:1)により精製し、トランス-5-[4-[(t-ブトキシカルボニル)メチルオキシ]シクロヘキシル]-1,3-ジメチルヘキサヒドロ-2-オキソ-1,3,5-トリアジン を無色固体として 680mg (45%) 得た。

【0235】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>TMS</sub>: 4.20 (s, 4H), 3.98 (s, 2H), 3.49-3.23 (m, 1H), 2.84 (s, 6H), 2.88-2.75 (m, 1H), 2.18-2.06 (m, 2H), 2.06-1.93 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.44-1.16 (m, 4H)

【0236】

トランス-5-[4-[(t-ブトキシカルボニル)メチルオキシ]シクロヘキシル]-1,3-ジメチルヘキサヒドロ-2-オキソ-1,3,5-トリアジン 300mg (0.879mmol) を t-ブタノール 5ml に溶解し、これに飽和塩化アンモニウム水溶液 5ml を加え、2 時間加熱還流した。

反応液を 1N 水酸化ナトリウム水溶液で pH10 にしたのちベンゼンで抽出し、抽出液を水および食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

濾過後、濾液から低沸点物を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=10:1~5:1)により精製し、トランス-(4-アミノシクロヘキシルオキシ)酢酸 t-ブチル

7.40 g (75%) it acquired trans-5- (4 -hydroxy cyclohexyl ) - 1 and 3 -dimethyl hexahydro -2- oxo-1,3,5-triazine as colorless solid.

【0233】

<sup>1H-nmr (CD Cl<sub>3</sub>);de <sub>TMS : 4.21 (s, 4H ), 3.68 - 3.55 (m, 1H ), 3.46 (d, J=4.6 Hz, 1H ), 2.85 (s, 6H ), 2.90 - 2.74(m, 1H ), 2.13 - 1.88 (m, 4H ), 1.46 - 1.23 (m, 4H )

【0234】

trans-5- (4 -hydroxy cyclohexyl ) - 1 and 3 -dimethyl hexahydro -2- oxo-1,3,5-triazine 1.00g (4.40 mmol ) and it melted bromoacetic acid t- butyl 1.29 g (6.60 mmol ) in toluene 13 ml , it dripped solution which melts sodium hydroxide 13.2g (330 mmol ) in water 13.2 ml including hydrogen sulfate tetra-n- butyl ammonium 45 mg (0.13 mmol ), in this, 15 hours agitated with room temperature.

separating it did organic layer, washed with water, dried with the anhydrous magnesium sulfate.

After filtering, from filtrate it removed low boiling substance under vacuum, it refined residue with silica gel column chromatography (methylene chloride: methanol=20:1 ), 680 mg (45%) it acquired the trans-5- {4 - {(t-butoxycarbonyl ) methyl oxy } cyclohexyl } - 1 and 3 -dimethyl hexahydro -2- oxo-1,3,5-triazine as colorless solid.

【0235】

<sup>1H-nmr (CD Cl<sub>3</sub> );de <sub>TMS : 4.20 (s, 4H ), 3.98 (s, 2H ), 3.49 - 3.23 (m, 1H ), 2.84 (s, 6H ), 2.88 - 2.75(m, 1H ), 2.18 - 2.06 (m, 2H ), 2.06 - 1.93 (m, 2H ), 1.47 (s, 9H ), 1.44 - 1.16 (m, 4H )

【0236】

trans-5- {4 - {(t-butoxycarbonyl ) methyl oxy } cyclohexyl } - 1 and 3 -dimethyl hexahydro -2- oxo-1,3,5-triazine 300 mg it melted (0.879 mmol ) in t-butanol 5 ml, 2 hours heating and refluxing it made this including saturated ammonium chloride Niu Δ aqueous solution 5 ml.

After with 1 N sodium hydroxide water solution making pH 10, it extracted reaction mixture with benzene, washed extracted liquid with water, and saline dried with anhydrous sodium sulfate.

After filtering, from filtrate it removed low boiling substance under vacuum, it refined residue with silica gel column chromatography (methylene chloride: methanol=10:1~5:1 ), 130 mg (57%) it acquired with trans- (4 -amino

ルを無色固体として 130mg (57%) 得た。

【0237】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>TMS</sub>: 3.98 (s, 2H), 4.24-3.42 (m, 1H), 2.88-2.69 (m, 1H), 2.45-1.82 (m, 6H), 1.47 (s, 9H), 1.50-1.07 (m, 4H)

【0238】

実施例 39

トランス-2-アミノ-6-[(4-*t*-ブトキシカルボニルメトキシシクロヘキシル)アミノカルボニル]ナフタレン(化合物(30))

6-シアノ-2-ナフタレンカルボン酸 100mg (0.51mmol) およびトランス-(4-アミノシクロヘキシルオキシ)酢酸 *t*-ブチル 128mg (0.55mmol)を N,N-ジメチルホルムアミド 5ml に溶解し、これに 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール 75mg (0.55mmol)および 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 107mg (0.55mmol)を加え、室温で 18 時間攪拌した。

反応液に水 20ml を加え酢酸エチルで抽出した。

抽出液を水および食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

濾過後、濾液から低沸点物を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=3:1~1:1)により精製し、トランス-2-[(4-*t*-ブトキシカルボニルメトキシシクロヘキシル)アミノカルボニル]-6-シアノナフタレンを無色固体として 160mg (77%)得た。

【0239】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>TMS</sub>: 8.28 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.10-7.85 (m, 3H), 7.67 (dd, J=8.4, 1.4Hz, 1H), 6.09 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.19-3.90 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.48-3.31 (m, 1H), 2.31-2.05 (m, 4H), 1.49 (s, 9H), 1.45-1.19 (m, 4H)

【0240】

次に実施例 3 と同様の方法に従い、トランス-2-[(4-*t*-ブトキシカルボニルメトキシシクロヘキシル)アミノカルボニル]-6-シアノナフタレン 150mg (0.37mmol)のシアノ基をアミノ基に変換し、シリカゲル(Chromatorex, NH 型、富士シリシア化学)カラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=5:1)により精製し、化合物(30)を無色固体として 70mg (45 %) 得た。

【0241】

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>TMS</sub>: 8.44 (s, 1H), 8.38

cyclohexyloxy) *t*-butyl acetate as colorless solid.

【0237】

<sup>1</sup>H-nmr (CD Cl<sub>3</sub>); δ<sub>TMS</sub>: 3.98 (s, 2H), 4.24 - 3.42 (m, 1H), 2.88 - 2.69 (m, 1H), 2.45 - 1.82(m, 6H), 1.47 (s, 9H), 1.50 - 1.07 (m, 4H)

【0238】

Working Example 39

trans -2- amidino-6- {(4 -*t*-butoxycarbonyl methoxy cyclohexyl ) amino carbonyl } naphthalene (compound (30))

6 -cyano -2- naphthalenecarboxylic acid 100 mg (0.51 mmol ) and it melted trans- (4 -amino cyclohexyloxy ) *t*-butyl acetate 128 mg (0.55 mmol ) in N, N- dimethylformamide 5 ml, in this 18 -hour it agitated with room temperature 1 -hydroxy-1H-benzotriazole 75 mg (0.55 mmol ) and 1 - (3 -dimethylaminopropyl ) - 3 -ethyl carbodiimide 107 mg including (0.55 mmol ).

In reaction mixture it extracted with ethylacetate including water 20 ml .

You washed extracted liquid with water, and saline dried with the anhydrous magnesium sulfate.

After filtering, from filtrate it removed low boiling substance under vacuum, it refined residue with silica gel column chromatography (n- hexane/ethylacetate=3:1~1:1 ), 160 mg (77%) it acquired the trans -2- {(4 -*t*-butoxycarbonyl methoxy cyclohexyl ) amino carbonyl } - 6 -cyano naphthalene as colorless solid.

【0239】

<sup>1</sup>H-nmr (CD Cl<sub>3</sub>); δ<sub>TMS</sub>: 8.28 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.10 - 7.85 (m, 3H), 7.67 (dd, J=8.4, 1.4 Hz, 1H), 6.09 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.19 - 3.90 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.48 - 3.31 (m, 1H), 2.31 - 2.05 (m, 4H), 1.49 (s, 9H), 1.45-1.19 (m, 4H)

【0240】

trans -2- {(4 -*t*-butoxycarbonyl methoxy cyclohexyl ) amino carbonyl } - 6 -cyano naphthalene 150 mg it converted cyano group of (0.37 mmol ) to amidino group in accordance with method which is next similar to Working Example 3, it refined with silica gel (chromatorex, NH form、Fuji Silysia Chemical Ltd. (DB 69-074-5500 )) column chromatography (chloroform: methanol=5:1 ), 70 mg (45%) it acquired with the compound (30) as colorless solid.

【0241】

<sup>1</sup>H-nmr (DMSO-d<sub>6</sub>); δ<sub>TMS</sub>: 8.44 (s, 1H), 8.38

(s, 1H), 8.12-7.90 (m, 4H), 6.75 (bs, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.90-3.75 (m, 1H), 3.33-3.10 (m, 1H), 2.15-1.82 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 1.40-1.22 (m, 4H)

【0242】

#### 実施例 40

トランス-2-アミノ-6-[(4-カルボキシメトキシシクロヘキシル)アミノカルボニル]ナフタレン(化合物(29))

実施例 17 と同様の方法に従い、化合物(30) 68mg (0.16mmol) をトリフルオロ酢酸 2ml で処理し、化合物(29)のトリフルオロ酢酸塩を無色固体として 70mg (91%)得た。

【0243】

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>TMS</sub>: 9.47 (bs, 2H), 9.18 (bs, 2H), 8.60-8.39 (m, 3H), 8.26 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.16 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.07 (dd, J=8.6, 2.0Hz, 1H), 7.85 (dd, J=8.6, 2.0Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 4.02-3.70 (m, 1H), 3.50-3.25 (m, 1H), 2.15-1.80 (m, 4H), 1.60-1.22 (m, 4H)

【0244】

#### 実施例 41

3-(4-アミノシクロヘキシル)プロピオン酸 t-ブチル (メキシメチル)トリフェニルホスホニウムクロリド 27.8g (81.1mmol)にテトラヒドロフラン 280ml を加え、これに 1.6M n-ブチルリチウムの n-ヘキサン溶液 50.0ml (80.0mmol)を-40 deg C で 30 分間で滴下し、そのまま 1 時間攪拌した。

次いで、4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)シクロヘキサノン 20.0g(81.0mmol)をテトラヒドロフラン 200mlに溶解した溶液を 30 分間で滴下し、そのあと室温にもどして 3.5 時間攪拌した。

反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ有機層を取り、さらに水層を酢酸エチルで抽出し、抽出液と有機層とを合わせて水および食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

濾過後、濾液から低沸点物を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)シクロヘキシルidenメチルメチルエーテルを無色固体として 7.02g(32%)得た。

【0245】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>TMS</sub>: 7.33 (m, 5H), 5.77 (s,

(s, 1H), 8.12 - 7.90 (m, 4H), 6.75 (bs, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.90 - 3.75 (m, 1H), 3.33 - 3.10 (m, 1H), 2.15 - 1.82 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 1.40 - 1.22(m, 4H)

【0242】

#### Working Example 40

trans -2- amidino-6- {(4 -carboxy methoxy cyclohexyl ) amino carbonyl } naphthalene (compound (29))

compound (30) it treated 68 mg (0.16 mmol ) with trifluoroacetic acid 2 ml in accordance with method which is similar to Working Example 17, 70 mg (91%) it acquired with trifluoroacetate of compound (29) as colorless solid.

【0243】

<sup>1H-nmr (DMSO-d<sub>6</sub>);de <sub>TMS :9.47 (bs, 2H ), 9.18 (bs, 2H ), 8.60 - 8.39 (m, 3H ), 8.26 (d, J=8.6 Hz, 1H ), 8.16 (d, J=8.6 Hz, 1H ), 8.07 (dd, J=8.6, 2.0 Hz, 1H ), 7.85 (dd, J=8.6, 2.0 Hz, 1H ), 4.05 (s, 2H ), 4.02 - 3.70 (m, 1H ), 3.50 - 3.25 (m, 1H ), 2.15 - 1.80(m, 4H ), 1.60 - 1.22 (m, 4H )

【0244】

#### Working Example 41

3 - (4 -amino cyclohexyl ) propanoic acid t-butyl

In this - with 40 deg C it dripped n- hexane solution 50.0 ml (80.0 mmol ) of 1.6 Mn-butyl lithium to (methoxymethyl ) triphenyl phosphonium chloride 27.8g (81.1 mmol ) with 30 min including tetrahydrofuran 280 ml, 1 hour agitated that way.

Next, 4 - it dripped solution which melts (benzyloxycarbonyl amino ) cyclohexanone 20.0g (81.0 mmol ) in the tetrahydrofuran 200 ml with 30 min, after that reset to room temperature and 3.5 hours agitated.

You poured reaction mixture to saturated ammonium chloride aqueous solution and took organic layer, furthermore extracted water layer with ethylacetate, together washed extracted liquid and the organic layer with water, and saline dried with anhydrous magnesium sulfate.

After filtering, from filtrate it removed low boiling substance under vacuum, refined residue with silica gel column chromatography (n- hexane: ethylacetate=4 : 1 ), 7.02 g (32%) it acquired 4 -with (benzyloxycarbonyl amino ) cyclohexylidene methyl methyl ether as colorless solid.

【0245】

<sup>1H-nmr (CD Cl<sub>3</sub> );de <sub>TMS : 7.33 (m, 5H ), 5.77

<sup>1</sup>H), 5.10 (s, 2H), 4.69 (bs, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.20-1.80 (m, 6H), 1.34-1.05 (m, 2H)

IR(Neat): 3600-3100, 2900, 1670, 1530, 1300 cm<sup>-1</sup>

#### 【0246】

4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)シクロヘキシリデンメチルメチルエーテル 7.00g (25.5mmol)をテトラヒドロフラン 50ml に溶解し、これに 4N 塩酸 25ml を加え、室温で 4 時間撹拌した。

反応液に飽和重曹水を加え弱アルカリ性にしたのち酢酸エチルで抽出し、抽出液を水および食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

濾過後、濾液から低沸点物を減圧下に留去し、4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)シクロヘキシルカルバルデヒドを無色固体として 6.25g (94%)得た。

#### 【0247】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>TMS</sub>: 9.65, 9.61 (each s, 1H), 7.34(m, 5H), 5.02 (s, 2H), 4.73 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 2.30-1.10 (m, 9H)

#### 【0248】

水素化ナトリウム(60%) 1.17g (28.9mmol)をテトラヒドロフラン 240ml に懸濁し、これに、ジエチルホスホ酢酸 t-ブチル (95% 純度) 6.15g (25.8mmol)をテトラヒドロフラン 60ml に溶解した溶液を氷冷下に 15 分間で滴下した。

このあと室温にもどし 30 分間撹拌した。

反応液を再び氷冷し、これに 4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)シクロヘキシルカルバルデヒド 6.15g (23.4mmol)をテトラヒドロフラン 60ml に溶解した溶液を 45 分間で滴下し、このあと室温で 1 時間撹拌した。

反応液から低沸点物を減圧下に留去し、残渣に酢酸エチルと食塩水を加え有機層を取り、水および食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

濾過後、濾液から低沸点物を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、β-[4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)シクロヘキシル]アクリル酸 t-ブチルを無色固体として 7.02g (32%)得た。

(s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.69 (bs, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.20 - 1.80 (m, 6H), 1.34 - 1.05 (m, 2H)

IR (Neat): 3600 - 3100, 2900, 1670, 1530 and 1300 cm<sup>-1</sup>

#### 【0246】

4 - It melted (benzyloxycarbonyl amino) cyclohexylidene methyl methyl ether 7.00g (25.5 mmol) in tetrahydrofuran 50 ml, in this 4 hours itagitated with room temperature including 4 Nhydrochloric acid 25 ml.

In reaction mixture after making weakly alkaline, including sodium bicarbonate-saturated water it extracted with ethylacetate, washed extracted liquid with water, and saline dried with anhydrous magnesium sulfate.

After filtering, from filtrate it removed low boiling substance under vacuum, 6.25 g (94%) it acquired 4 - with (benzyloxycarbonyl amino) cyclohexyl carbaldehyde as colorless solid.

#### 【0247】

<sup>1H-nmr (CD Cl<sub>3</sub>); de <sub>TMS : 9.65, 9.61 (each s, 1H), 7.34 (m, 5H), 5.02 (s, 2H), 4.73 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 2.30 -1.10 (m, 9H)

#### 【0248】

sodium hydride (60%) 1.17 g (28.9 mmol) suspension were done in tetrahydrofuran 240 ml, in this, diethyl phosphono t-butyl acetate (95% purity) solution which melts 6.15 g (25.8 mmol) in tetrahydrofuran 60 ml was dripped to under ice cooling with 15 min.

You reset to room temperature after this and 30 min agitated.

ice cooling it did reaction mixture again, in this 4 - it dripped solution which melts (benzyloxycarbonyl amino) cyclohexyl carbaldehyde 6.15g (23.4 mmol) in tetrahydrofuran 60 ml with 45 min, 1 hour agitated with room temperature after this.

From reaction mixture it removed low boiling substance under vacuum, it took organic layer in residue including ethylacetate and saline, washed with water, and saline dried with anhydrous magnesium sulfate.

After filtering, from filtrate it removed low boiling substance under vacuum, refined residue with silica gel column chromatography (n- hexane: ethylacetate=4 : 1), 7.02 g (32%) it acquired the; be- with {4 - (benzyloxycarbonyl amino) cyclohexyl } t-butyl acrylate as colorless solid.

## 【0249】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>TMS</sub>: 7.34 (m, 5H), 6.83 (dd, J=15.8, 6.8Hz, 0.5H), 6.75 (dd, J=15.8, 6.8Hz, 0.5H), 5.72 (dd, J=15.8, 1.3Hz, 0.5H), 5.68 (dd, J=15.8, 1.3Hz, 0.5H), 5.08 (s, 2H), 4.85, 4.75 (each bs, 1H), 3.81, 3.45 (each bs, 1H), 1.48 (s, 9H), 2.30-1.10 (m, 8H)

IR(KBr): 3700-3100, 2900, 1710, 1700, 1650, 1510 cm<sup>-1</sup>

## 【0250】

β-[4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)シクロヘキシル]アクリル酸 t-ブチル 7.00g (19.5mmol)をメタノール 200ml に溶解し、これに 10% パラジウム炭素 700mg を加え、水素雰囲気下、室温で 24 時間攪拌した。

反応液を濾過し、濾液から低沸点物を減圧下に留去し、残渣を n-ヘキサンと酢酸エチルとの混合溶媒で洗浄し、3-(4-アミノシクロヘキシル)プロピオン酸 t-ブチルを無色固体として 3.78g (85%)得た。

## 【0251】

融点:39-40 deg C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>TMS</sub>: 8.00 (bs, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.19 (m, 2H), 1.91 (d, J=9.9Hz, 2H), 1.73 (d, J=9.9Hz, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.60-0.80 (m, 8H)

IR(KBr): 2900, 1720, 1360, 1160 cm<sup>-1</sup>

## 【0252】

## 実施例 42

2-アミジノ-6-[[4-(2-エトキカルボニルエチル)シクロヘキシル]アミノカルボニル]ナフタレン(化合物(15))

実施例 10 と同様の方法に従い、6-シアノ-2-ナフタレンカルボン酸 207mg (1.05mmol) と 3-(4-アミノシクロヘキシル)プロピオン酸 t-ブチル 250mg (1.10mmol)とを縮合し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1~1:1)により精製し、2-[[4-(2-t-ブトキシカルボニルエチル)シクロヘキシル]アミノカルボニル]-6-シアノナフタレンを無色固体として 337mg (79%) 得た。

## 【0253】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>TMS</sub>: 8.29 (s, 1H), 8.25 (d, J=0.8Hz, 1H), 8.04-7.89 (m, 3H), 7.70-7.64 (m, 1H), 6.33, 6.11 (each d, J=7.9Hz, 1H), 4.35-4.22,

## 【0249】

<sup>1H-nmr (CD Cl<sub>3</sub>);de <sub>TMS : 7.34 (m, 5H ), 6.83 (dd, J=15.8, 6.8 Hz, 0.5H ), 6.75 (dd, J=15.8, 6.8 Hz, 0.5H ), 5.72 (dd, J=15.8, 1.3 Hz, 0.5H ), 5.68 (dd, J=15.8, 1.3 Hz, 0.5H ), 5.08 (s, 2H ), 4. 85 and 4. 75 (each bs, 1H ), 3. 81 and 3. 45 (each bs, 1H ), 1.48 (s, 9H ), 2.30 - 1.10 (m, 8H )

IR (KBr ): 3700 - 31 00, 2900, 1710, 1700, 1650 and 1510 cm<sup>-1</sup>

## 【0250】

The;be - it melted {4 - (benzyloxycarbonyl amino ) cyclohexyl } t-butyl acrylate 7.00g (19.5 mmol ) in methanol 200 ml, in this under the hydrogen atmosphere, 24 hours it agitated with room temperature including 10% palladium-carbon 700 mg.

It filtered reaction mixture, from filtrate removed low boiling substance under the vacuum, washed residue with mixed solvent of n- hexane and ethylacetate, 3.78 g (85%) it acquired 3 - with (4 -amino cyclohexyl ) propanoic acid t-butyl as colorless solid.

## 【0251】

melting point:39-40 deg C

<sup>1H-nmr (CD Cl<sub>3</sub>);de <sub>TMS : 8.00 (bs, 2H ), 2.88 (m, 1H ), 2.19 (m, 2H ), 1.91 (d, J=9.9 Hz, 2H ), 1.73 (d, J=9.9 Hz, 2H ), 1.39 (s, 9H ), 1.60 - 0.80 (m, 8H )

IR (KBr ): 2900, 1720, 1360 and 1160 cm<sup>-1</sup>

## 【0252】

## Working Example 42

2-amidino-6- { {4 - (2 - エ jp7 キ carbonyl ethyl ) cyclohexyl } amino carbonyl } naphthalene (compound (15))

6 -cyano -2- naphthalenecarboxylic acid 207 mg (1.05 mmol ) with 3 - it condensed (4 -amino cyclohexyl ) propanoic acid t-butyl 250 mg (1.10 mmol ) in accordance with method which is similar to Working Example 10, it refined with silica gel column chromatography (n- hexane: ethylacetate=3:1~1:1 ), 337 mg (79%) it acquired 2 - { {4 - (2 -t-butoxycarbonyl ethyl ) cyclohexyl } amino carbonyl } - 6 -cyano naphthalene as colorless solid.

## 【0253】

<sup>1H-nmr (CD Cl<sub>3</sub>);de <sub>TMS : 8.29 (s, 1H ), 8.25 (d, J=0.8 Hz, 1H ), 8.04 - 7.89 (m, 3H ), 7.70 - 7.64 (m, 1H ), 6.33 and 6. 11 (each d, J=7.9 Hz, 1H ), 4.35 - 4. 22 and 4. 07 -



4.07-3.92 (each m, 1H), 2.29-2.04 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.92-1.09 (m, 9H)

【0254】

2-[[4-(2-*t*-ブトキシカルボニルエチル)シクロヘキシル]アミノカルボニル]-6-シアノナフタレン 318mg (0.782mmol)をエタノール 15ml に溶解し、この溶液を氷冷し、塩化水素ガスを 20 分間吹き込んだのち、そのまま 3 時間攪拌した。

反応液から低沸点物を減圧下に留去し、残渣にクロロホルム 20ml、飽和重曹水 20ml を加え、30 分間攪拌した。

有機層を分液し、水層をクロロホルムで抽出し、抽出液と有機層とを合わせて水および食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

濾過後、濾液から低沸点物を減圧下に留去し、残渣に塩化アンモニウム 80mg (1.50mmol)、飽和アンモニアエタノール溶液 10ml およびエタノール 10ml を加え、4 時間加熱還流した。

反応液から低沸点物を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=95:5~85:15)により精製し、化合物(15)を塩酸塩で無色固体として 330mg (2 工程で 98%) を得た。

【0255】

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>TMS</sub>: 9.47 (bs, 4H), 8.56 (s, 2H), 8.54, 8.43 (each d, J=7.1Hz, 1H), 8.28 (dd, J=8.6, 1.6Hz, 1H), 8.15 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.5Hz, 1H), 4.06 (q, J=7.1Hz, 2H), 3.89-3.74, 3.49-3.39 (each m, 1H), 2.32 (t, J=7.4Hz, 2H), 1.89 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.92-0.98 (m, 1H)

【0256】

実施例 43

2-アミジノ-6-[[4-(2-カルボキシエチル)シクロヘキシル]アミノカルボニル]ナフタレン(化合物(14))

実施例 25 と同様の方法に従い、化合物(15)の塩酸塩 316mg(0.731mmol)を加水分解し、化合物(14)を塩酸塩で無色固体として 118mg (40%) 得た。

【0257】

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>TMS</sub>: 9.51 (bs, 2H), 9.25 (bs, 2H), 8.55-8.50 (m, 3H), 8.26 (d, J=8.7Hz, 1H), 8.16 (d, J=8.7Hz, 1H), 8.07 (dd, J=8.7,

3.92 (each m, 1H), 2.29 - 2.04 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.92 - 1.09 (m, 9H)

【0254】

2 - {{4 - (2 - *t*-butoxycarbonyl ethyl) cyclohexyl} amino carbonyl} - 6 - cyano naphthalene 318 mg (0.782 mmol) was melted in ethanol 15 ml, this solution the ice cooling was done, 20 min after blowing hydrogen chloride gas, 3 hours was agitated that way.

From reaction mixture it removed low boiling substance under vacuum, 30 min it agitated to residue including chloroform 20 ml, sodium bicarbonate-saturated water 20 ml.

separating it did organic layer, extracted water layer with chloroform, together washed extracted liquid and organic layer with water, and saline dried with anhydrous magnesium sulfate.

After filtering, from filtrate it removed low boiling substance under vacuum, 4 hours heating and refluxing it made residue ammonium chloride 80 mg (1.50 mmol), including saturated ammonia ethanol solution 10 ml and the ethanol 10 ml.

From reaction mixture low boiling substance was removed under vacuum, residue was refined with silica gel column chromatography (chloroform: methanol=95:5~85:15), compound (15) 330 mg (With 2 step 98%) were acquired with acetate as colorless solid.

【0255】

<sup>1</sup>H-nmr (DMSO-d<sub>6</sub>); δ<sub>TMS</sub>: 9.47 (bs, 4H), 8.56 (s, 2H), 8.54 and 8.43 (each d, J=7.1 Hz, 1H), 8.28 (dd, J=8.6, 1.6 Hz, 1H), 8.15 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.06 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.89 - 3.74 and 3.49 - 3.39 (each m, 1H), 2.32 (t, J=7.4 Hz, 2H), 1.89 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.92 - 0.98 (m, 1H)

【0256】

Working Example 43

2 - amidino-6 - {{4 - (2 - carboxy ethyl) cyclohexyl} amino carbonyl} naphthalene (compound (14))

hydrolysis it did acetate 316 mg (0.731 mmol) of compound (15) in accordance with the method which is similar to Working Example 25, compound (14) 118 mg (40%) it acquired with acetate as colorless solid.

【0257】

<sup>1</sup>H-nmr (DMSO-d<sub>6</sub>); δ<sub>TMS</sub>: 9.51 (bs, 2H), 9.25 (bs, 2H), 8.55 - 8.50 (m, 3H), 8.26 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.16 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.07 (dd, J=8.7, 1.3 Hz, 1H), 7.87

1.3Hz, 1H), 7.87 (dd, J=8.7, 1.6Hz, 1H), 3.85-3.74 (m, 1H), 2.25 (t, J=7.6Hz, 2H), 1.94-1.76 (m, 4H), 1.52-1.00 (m, 7H)

## 【0258】

## 実施例 44

6-シアノ-2-キノリンカルボン酸 6-アミノ-2-メチルキノリン 6.26g(39.6mmol)をテトラヒドロフラン 50ml および水 100ml の混合溶媒に溶解し、この溶液に濃塩酸 9.9ml(118.7mmol)および亜硝酸ナトリウム 3.28g(47.5mmol)を水 20ml に溶解した溶液を氷冷下に加え、20 分間攪拌した。

この反応液に炭酸ナトリウム 4.2g(39.6mmol)を加え、pH を約 4 としたのち、これを、シアン化カリウム 10.3g(158.3mmol)およびシアン化第一銅 7.09g(79.1mmol)を水 50ml に溶解した溶液に氷冷下に加え、30 分間攪拌した。

反応液に重曹水を加えて中和したのち、酢酸エチルで抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去した。

得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=5:1~2:1)により精製し、6-シアノ-2-メチルキノリンを黄色固体として 1.95g(29%)得た。

## 【0259】

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>TMS</sub>: 8.58 (d, J=1.4Hz, 1H), 8.36 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.98 (dd, J=8.8, 1.4Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.4Hz, 1H), 2.69 (s, 3H)

## 【0260】

6-シアノ-2-メチルキノリン 800mg(4.76mmol)をピリジン 15ml に溶解し、この溶液に二酸化セレン 1.06g(9.51mmol)を加え、110 deg C で 1 時間攪拌した。

反応液を室温にもどし、セレンの残渣を濾過で除去し、濾液に濃硫酸を加え酸性(pH3~4)とし、析出した固体を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄し、6-シアノ-2-キノリンカルボン酸を淡褐色固体として 782mg(83%)得た。

## 【0261】

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>TMS</sub>: 8.77 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.67 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.29 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.23 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.14 (dd, J=8.8, 1.5Hz, 1H)

(dd, J=8.7, 1.6 Hz, 1H), 3.85 - 3.74 (m, 1H), 2.25 (t, J=7.6 Hz, 2H), 1.94 - 1.76 (m, 4H), 1.52 - 1.00(m, 7H)

## 【0258】

## Working Example 44

6 -cyano -2- quinoline carboxylic acid 6-amino -2- methyl quinoline 6.26g it melted (39.6 mmol ) in mixed solvent of tetrahydrofuran 50 ml and water 100 ml, 20 min it agitated in addition to concentrated hydrochloric acid 9.9 ml (118.7 mmol ) and solution which melts sodium nitrite 3.28g (47.5 mmol ) in water 20 ml under ice cooling in this solution.

In this reaction mixture after approximately designating pH as 4 including sodium carbonate 4.2g (39.6 mmol ), this, potassium cyanide 10.3g (158.3 mmol ) and 30 min it agitated in solution which melts cuprous cyanide 7.09g (79.1 mmol ) in water 50 ml in addition to the under ice cooling.

In reaction mixture after neutralizing including sodium bicarbonate water, it extracted with ethylacetate, after drying extracted liquid with anhydrous magnesium sulfate, it removed low boiling substance under vacuum.

It refined residue which it acquires with silica gel column chromatography (n- hexane: ethylacetate=5:1~2:1 ), 1.95 g (29%) it acquired 6 -cyano -2- methyl quinoline as yellow solid.

## 【0259】

<sup>1</sup>H-nmr (DMSO-d<sub>6</sub>); δ<sub>TMS</sub>: 8.58 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.36 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.98 (dd, J=8.8, 1.4 Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.4 Hz, 1H), 2.69 (s, 3H)

## 【0260】

6 -cyano -2- methyl quinoline 800 mg it melted (4.76 mmol ) in pyridine 15 ml , in this solution 1 hour it agitated with 110 deg C including selenium dioxide 1.06g (9.51 mmol ).

You reset reaction mixture to room temperature, removed residue of selenium with filtration, acidic (pH 3~4 ) with you did in filtrate including the concentrated sulfuric acid, you filtered solid which was precipitated, washed with the diethyl ether, 782 mg (83%) you acquired 6 -cyano -2- quinoline carboxylic acid as light brown solid.

## 【0261】

<sup>1</sup>H-nmr (DMSO-d<sub>6</sub>); δ<sub>TMS</sub>: 8.77 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.67 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.29 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.23 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.14 (dd, J=8.8, 1.5 Hz, 1H)

【0262】

## 実施例 45

トランス-6-アミノ-2-[(4-*t*-ブトキシカルボニルメトキシシクロヘキシル)アミノカルボニル]キノリン (化合物(64))

実施例 10 と同様の方法に従った。

すなわち、6-シアノ-2-キノリンカルボン酸 231mg(1.17mmol)とトランス-(4-アミノシクロヘキシルオキシ)酢酸 *t*-ブチル 1.06g(9.51mmol)とを縮合し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(*n*-ヘキサン:酢酸エチル=5:1~2:1)により精製し、トランス-2-[(4-*t*-ブトキシカルボニルメトキシシクロヘキシル)アミノカルボニル]-6-シアノキノリンを淡黄色固体として 406mg (85%) 得た。

【0263】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>TMS</sub>: 8.45 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.39 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.30 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.22 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.91 (dd, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 4.15-3.90 (m, 3H), 3.52-3.30 (m, 1H), 2.35-2.05 (m, 4H), 1.85-1.12 (m, 13H)

【0264】

次にトランス-2-[(4-*t*-ブトキシカルボニルメトキシシクロヘキシル)アミノカルボニル]-6-シアノキノリン 377mg(0.92mmol)のシアノ基をアミノ基に変換し、シリカゲル(Chromatorex、NH型、富士シリシア化学)カラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=10:1)により精製し、化合物(64)を淡黄色固体として 89mg(23%)得た。

【0265】

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>TMS</sub>: 8.33 (s, 1H), 8.28-7.90 (m, 5H), 4.30-3.85 (m, 3H), 3.45-3.32 (m, 1H), 2.31-2.02 (m, 4H), 1.73-1.30 (m, 13H)

【0266】

## 実施例 46

トランス-6-アミノ-2-[(4-カルボキシメトキシシクロヘキシル)アミノカルボニル]キノリン(化合物(63))

実施例 17 と同様の方法に従い、化合物(64) 83mg(0.92mmol)をトリフルオロ酢酸 3ml で処理し、化合物(63)をトリフルオロ酢酸塩で無色固体として 93mg(80%)得た。

【0267】

【0262】

## Working Example 45

trans-6-amidino -2- {(4 -*t*-butoxycarbonyl methoxy cyclohexyl ) amino carbonyl } quinoline (compound (64))

You followed method which is similar to Working Example 10.

namely, 6-cyano -2- quinoline carboxylic acid 231 mg (1.17 mmol ) with it condensed trans- (4 -amino cyclohexyloxy ) *t*-butyl acetate 1.06g (9.51 mmol ), it refined with silica gel column chromatography (*n*- hexane: ethylacetate=5:1~2:1 ), 406 mg (85%) it acquired trans -2- {(4 -*t*-butoxycarbonyl methoxy cyclohexyl ) amino carbonyl } - 6 -cyano quinoline as the pale yellow solid.

【0263】

<sup>1H-nmr (CD Cl<sub>3</sub> );de <sub>TMS : 8.45 (d, J=8.6 Hz, 1H ), 8.39 (d, J=8.6 Hz, 1H ), 8.30 (d, J=1.6 Hz, 1H ), 8.22 (d, J=8.8 Hz, 1H ), 8.04 (d, J=8.0 Hz, 1H ), 7.91 (dd, J=8.8, 1.6 Hz, 1H ), 4.15 - 3.90 (m, 3H ), 3.52 - 3.30 (m, 1H ), 2.35 - 2.05 (m, 4H ), 1.85 - 1.12 (m, 13H )

【0264】

trans -2- {(4 -*t*-butoxycarbonyl methoxy cyclohexyl ) amino carbonyl } - 6 -cyano quinoline 377 mg it converted cyano group of (0.92 mmol ) to amidino group next, it refined with silica gel (chroma torex、NH form、Fuji Silysia Chemical Ltd. (DB 69-074-5500 )) column chromatography (chloroform: methanol=10:1 ), 89 mg (23%) it acquired with compound (64 ) as pale yellow solid.

【0265】

<sup>1H-nmr (DMSO-d<sub>6</sub> );de <sub>TMS : 8.33 (s, 1H ), 8.28 - 7.90 (m, 5H ), 4.30 - 3.85 (m, 3H ), 3.45 - 3.32 (m, 1H ), 2.31 - 2.02 (m, 4H ), 1.73 - 1.30 (m, 13H )

【0266】

## Working Example 46

trans-6-amidino -2- {(4 -carboxy methoxy cyclohexyl ) amino carbonyl } quinoline (compound (63))

compound (64) it treated 83 mg (0.92 mmol ) with trifluoroacetic acid 3 ml in accordance with method which is similar to Working Example 17, compound (63 ) 93 mg (80%) itacquired with trifluoroacetate as colorless solid.

【0267】

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>TMS</sub>: 12.51 (bs, 1H), 9.54 (bs, 2H), 9.25 (bs, 2H), 8.73 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.71 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.61 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.34 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.28 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.14 (dd, J=8.8, 1.8Hz, 1H)

[0268]

#### 実施例 47

7-シアノ-2-キノリンカルボン酸 7-アミノ-2-キノリンカルボン酸メチル-塩酸塩 940mg(3.94mmol) をテトラヒドロフラン 50ml および水 20ml の混合溶媒に溶解し、この溶液に濃塩酸 0.98ml(11.8mmol) および亜硝酸ナトリウム 326mg(4.73mmol) を水 10ml に溶解した溶液を氷冷下に加え、30 分間撹拌した。

この反応液をシアン化カリウム 1.03g(15.8mmol) およびシアン化第一銅 705mg(7.88mmol) を水 20ml に溶解した溶液に氷冷下に加え、30 分間撹拌した。

反応液に重曹水を加えて中和したのち、酢酸エチルで抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去した。

得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=5:1~4:1)により精製し、7-シアノ-2-キノリンカルボン酸メチルを淡褐色固体として 420mg (50%) 得た。

[0269]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>TMS</sub>: 8.68 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.40 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.33 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.02 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.81 (dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 4.11 (s, 3H)

[0270]

7-シアノ-2-キノリンカルボン酸メチル 340mg(1.60mmol) をテトラヒドロフラン 10ml および水 10ml の混合溶媒に溶解し、この溶液に水酸化リチウム一水和物を加え、室温で 1 時間撹拌した。

このあと 1N 塩酸で酸性(pH2~3)とし、析出した固体を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄し、7-シアノ-2-キノリンカルボン酸を淡褐色固体として 420mg (66%) 得た。

[0271]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>TMS</sub>: 8.74 (s, 1H), 8.69(d, J=8.4Hz, 1H), 8.28 (t, J=8.2Hz, 2H), 8.04 (d, J=8.4Hz, 1H)

<sup>1H-nmr (DMSO-d<sub>6</sub>);de <sub>TMS : 12.51 (bs, 1H), 9.54 (bs, 2H), 9.25 (bs, 2H), 8.73 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.71 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.61 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.34 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.28 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.14 (dd, J=8.8, 1.8 Hz, 1H)

[0268]

#### Working Example 47

7-cyano -2- quinoline carboxylic acid 7-amino -2- quinoline carboxylic acid methyl-acetate 940 mg it melted (3.94 mmol) in mixed solvent of tetrahydrofuran 50 ml and water 20 ml, 30 min it agitated in addition to concentrated hydrochloric acid 0.98 ml (11.8 mmol) and solution which melts sodium nitrite 326 mg (4.73 mmol) in water 10 ml under ice cooling in this solution.

This reaction mixture potassium cyanide 1.03g (15.8 mmol) and 30 min it agitated in solution which melts cuprous cyanide 705 mg (7.88 mmol) in water 20 ml in addition to under ice cooling.

In reaction mixture after neutralizing including sodium bicarbonate water, it extracted with ethylacetate, after drying extracted liquid with anhydrous magnesium sulfate, it removed low boiling substance under vacuum.

It refined residue which it acquires with silica gel column chromatography (n- hexane: ethylacetate=5:1~4 : 1), 420 mg (50%)it acquired 7 -cyano -2- quinoline carboxylic acid methyl as light brown solid.

[0269]

<sup>1H-nmr (DMSO-d<sub>6</sub>);de <sub>TMS : 8.68 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.40 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.33 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.81 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H)

[0270]

7 -cyano -2- quinoline carboxylic acid methyl 340 mg it melted (1.60 mmol) in mixed solvent of tetrahydrofuran 10 ml and water 10 ml, in this solution 1 hour it agitated with room temperature including the lithium hydroxide monohydrate.

acidic (pH 2~3) with it did with 1 Nhydrochloric acid after this, it filtered the solid which was precipitated, washed with diethyl ether, 420 mg (66%) itacquired 7 -cyano -2- quinoline carboxylic acid as light brown solid.

[0271]

<sup>1H-nmr (DMSO-d<sub>6</sub>);de <sub>TMS : 8.74 (s, 1H), 8.69 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.28 (t, J=8.2 Hz, 2H), 8.04 (d, J=8.4 Hz, 1H)

## 【0272】

## 実施例 48

トランス-7-アミノ-2-[[4-(2-エトキシカルボニルエチル)シクロヘキシル]アミノカルボニル]キノリン(化合物(56))

実施例 10 と同様の方法に従い、7-シアノ-2-キノリンカルボン酸 100mg(0.50mmol)とトランス-3-(4-アミノシクロヘキシル)プロピオン酸エチル 111mg(0.56mmol)とを縮合し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1~2:1)により精製し、トランス-2-[[4-(2-エトキシカルボニルエチル)シクロヘキシル]アミノカルボニル]-7-シアノキノリンを黄色油状として 153mg (80%) 得た。

## 【0273】

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>TMS</sub>: 8.52 (s, 1H), 8.46(d, J=8.6Hz, 1H), 8.36 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.99 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.77 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.14 (q, J=7.0Hz, 2H), 4.09-3.85 (m, 1H), 2.35 (t, J=7.4Hz, 2H), 2.25-2.21 (m, 2H), 2.03-1.80 (m, 2H), 1.80-1.51 (m, 3H), 1.51-1.05 (m, 6H)

## 【0274】

次に実施例 42 と同様の方法に従い、トランス-2-[[4-(2-エトキシカルボニルエチル)シクロヘキシル]アミノカルボニル]-7-シアノキノリン 100mg(0.26mmol)のシアノ基をアミジノ基に変換し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール= 100:1~5:1)により精製し、化合物(56)を塩酸塩で淡黄色固体として 56mg (49%) を得た。

## 【0275】

## 実施例 49

トランス-7-アミジノ-2-[[4-(2-カルボキシエチル)シクロヘキシル]アミノカルボニル]キノリン(化合物(55))

実施例 25 と同様の方法に従い、化合物(56)の塩酸塩 50mg(0.12mmol)を加水分解し、化合物(55)を塩酸塩で無色固体として 24mg(47%)得た。

## 【0276】

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>TMS</sub>: 12.04 (bs, 1H), 9.72 (bs, 2H), 9.50 (bs, 2H), 8.71 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.63 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.33 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.30 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.6Hz, 1H), 3.98-3.68 (m, 1H), 2.25 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.02-0.89 (m, 11H)

## 【0272】

## Working Example 48

trans-7-amidino-2- {{4 - (2-ethoxy carbonyl ethyl ) cyclohexyl } amino carbonyl } quinoline (compound (56))

7 -cyano -2- quinoline carboxylic acid 100 mg (0.50 mmol ) with it condensed trans-3- (4 -amino cyclohexyl ) ethyl propionate 111 mg (0.56 mmol ) in accordance with method which is similar to Working Example 10, it refined with silica gel column chromatography (n- hexane: ethylacetate=3:1~2:1 ), 153 mg (80%) it acquired trans -2- {{4 - (2-ethoxy carbonyl ethyl ) cyclohexyl } amino carbonyl } - 7 -cyano quinoline as yellow oily.

## 【0273】

<sup>1H-nmr (DMSO-d<sub>6</sub>);de <sub>TMS : 8.52 (s, 1H ), 8.46 (d, J=8.6 Hz, 1H ), 8.36 (d, J=8.6 Hz, 1H ), 7.99 (d, J=8.4 Hz, 2H ), 7.77 (d, J=8.4 Hz, 1H ), 4.14 (q, J=7.0 Hz, 2H ), 4.09 - 3.85 (m, 1H ), 2.35 (t, J=7.4 Hz, 2H ), 2.25 - 2.21 (m, 2H ), 2.03 - 1.80 (m, 2H ), 1.80 - 1.51(m, 3H ), 1.51 - 1.05 (m, 6H )

## 【0274】

trans -2- {{4 - (2-ethoxy carbonyl ethyl ) cyclohexyl } amino carbonyl } - 7 -cyano quinoline 100 mg it converted cyano group of (0.26 mmol ) to amidino group in accordance with method which is next similar to Working Example 42, itrefined with silica gel column chromatography (chloroform: methanol= 100:1~5:1 ), compound (56) it acquired 56 mg (49%) with acetate as pale yellow solid.

## 【0275】

## Working Example 49

trans-7-amidino-2- {{4 - (2-carboxy ethyl ) cyclohexyl } amino carbonyl } quinoline (compound (55))

hydrolysis it did acetate 50 mg (0.12 mmol ) of compound (56) in accordance with the method which is similar to Working Example 2 5, compound (55 ) 24 mg (47%) itacquired with acetate as colorless solid.

## 【0276】

<sup>1H-nmr (DMSO-d<sub>6</sub>);de <sub>TMS : 12.04 (bs, 1H ), 9.72 (bs, 2H ), 9.50 (bs, 2H ), 8.71 (d, J=8.4 Hz, 1H ), 8.69 (s, 1H ), 8.63 (d, J=8.6 Hz, 1H ), 8.33 (d, J=8.4 Hz, 1H ), 8.30 (d, J=8.4 Hz, 1H ), 8.05 (d, J=8.6 Hz, 1H ), 3.98 - 3.68 (m, 1H ), 2.25 (t, J=7.6 Hz, 2H ), 2.02 - 0.89 (m, 11H )

【0277】

[0277]

製剤例1:錠剤					
Formulation Example 1:tablets					
(1)本発明化合物(I)					10mg
(1) the compound of this invention (I)					10 mg
(2)直打用微粒No. 209(富士化学社製) メタケイ酸アルミン酸マグネシウム トウモロコシデンプン 乳糖					46.6mg 20% 30% 50%
(2) pill-making powder No.209 (Fuji Chemical Co. Ltd. (DB 69-100-6621) supplied ) magnesium metasilicate aluminate cornstarch lactose					46.6 mg 20 % 30 % 50 %
(3)結晶セルロース					24.0mg
(3) crystalline cellulose					24.0 mg
(4)カルボキシルメチルセルロース・カルシウム					4.0mg
(4) carboxymethylcellulose * cull シウム					4.0 mg
(5)ステアリン酸マグネシウム					0.4mg
(5) magnesium stearate					0.4 mg

(1)、(3)および(4)はいずれも予め 100 メッシュの篩に通す。

この(1)、(3)、(4)と(2)をそれぞれ乾燥して一定含水率にまで下げた後、上記の重量割合で混合機を用いて混合した。

全質均等にした混合末に(5)を添加して短時間(30 秒)混合し、混合末を打錠(杵:6.3mm φ、6.0mmR)して、1 錠 85mg の錠剤とした。

この錠剤は、必要に応じて通常用いられる胃溶性フィルムコーティング剤(たとえば、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセレート)や食用性着色剤でコーティングしてもよい。

(1) (3) and (4) passes in each case to sieve of 100 mesh beforehand.

Drying this (1), (3), (4) with (2) respectively, after lowering to the fixed moisture content, it mixed with above-mentioned weight proportion making use of the mixer.

Adding (5) to mixed powder which all is made, quality equal short time (30 second) it mixed, pill-making did mixed powder and (pestle:6.3 mm diameter, 6.0 mmR), made tablets of 1 pill 85 mg.

As for this tablets, stomach-soluble film coating agent which according to need usually, is used (for example polyvinyl acetal diethyl amino acetate) and coating it is possible to do with food characteristic colorant.

製剤例2:カプセル剤			
Formulation Example 2:capsules			
(1)本発明化合物(I)			50g

(1) the compound of this invention (I)			50 g
(2) 乳糖			935g
(2) lactose			935 g
(3) ステアリン酸マグ	ネ	ウ	15g
(3) stearic acid magnet	ネ	ウ	15 g

上記成分をそれぞれ秤量した後均一に混合し、混合粉体をハードゼラチンカプセルに 200mg ずつ充填した。

After measured weight doing above-mentioned component respectively, it mixed to uniform, mixed powder was filled 200 mg each in hard gelatin capsule.

製造例3:注射剤						
Production Example 3:injectable						
(1) 本発明化合物(					)の塩酸塩	5mg
(1) the compound of this invention					) acetate	5 mg
(2) ショ糖						100mg
(2) sucrose						100 mg
(3) 生理食塩水						10ml
(3) physiological saline						10 ml

上記の混合液をメンブランフィルターで濾過後、再び除菌濾過を行い、その濾過液を無菌的にバイアルに分注し、窒素ガスを充填した後、密封して静脈内注射剤とした。

After filtering, to do sterile filtration again with membrane filter, in sterile aliquot to do filtrate in vial, after being filled, sealing up nitrogen gas, it designated above-mentioned mixed solution as intravenous injectable.

【0278】

[0278]

#### 【発明の効果】

#### [Effects of the Invention]

本発明の化合物(I)およびその薬理学的に許容されうる塩は、ヒトを含む哺乳動物に対し優れた GPIIb/IIIa 拮抗作用を有し、経口投与が可能で、血中寿命が長く、かつ毒性が低く、副作用も少ない。

compound of this invention (I) and salt which can be allowed in its pharmacological has GPIIb/IIIa antagonist action which is superior vis-a-vis mammal which includes human, oral dosage is possible, blood lifetime is long, at the same time toxicity is low, also side effect is little.

したがって、血栓性疾患等の予防・治療に非常に有用である。

Therefore, it is very useful in thrombotic disease or other prevention and treatment.